

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

MYCOSE EXPÉRIMENTALE A *TORULOPSIS HISTOLYTICA*

par GABRIEL SEGRETAIN et EDOUARD DROUHET (*).

(Institut Pasteur, Service de Mycologie.)

Les cas de mycoses provoquées par *Torulopsis histolytica* sont très rares : depuis la première description complète de cette maladie et son étude expérimentale par Stoddard et Cutler [1] en 1916, à peine plus de 100 cas de torulose ont été décrits [2].

Dernièrement M. Debré et ses collaborateurs [3] ont recherché, sur plusieurs espèces animales, le pouvoir pathogène d'une souche de *Torulopsis* isolée d'un cas humain. En effet, jusqu'à présent les résultats expérimentaux publiés étaient assez contradictoires. La souche que nous avons étudiée nous a été remise par M. Mollaret sous forme d'un liquide céphalo-rachidien prélevé sur une malade atteinte de méningite ; ce liquide contenait des éléments levuriformes, ce qui avait permis de poser le diagnostic de méningite à *Torulopsis histolytica*. Après avoir vérifié la nature de l'agent pathogène, il nous a semblé intéressant de reprendre l'étude expérimentale de la maladie sur quelques espèces d'animaux de laboratoire, afin de déterminer le pouvoir pathogène de cette nouvelle souche. Nous avons repris l'étude des lésions et le comportement du parasite dans les différents organes et nous avons cherché à classer les divers types de lésions, et les modes d'envahissement des organes par les parasites.

(*) Société Française de Microbiologie, séance du 3 juillet 1947.

DÉTERMINATION DE L'AGENT PATHOGÈNE.

Le liquide céphalo-rachidien que nous a remis M. Mollaret était trouble. Au microscope, on y voyait en nombre égal des polynucléaires et des formes levures rondes ou ovales, parfois bourgeonnantes, possédant une membrane épaisse.

Ensemencé sur gélose Sabouraud, le liquide céphalo-rachidien nous a donné d'emblée une culture pure d'un champignon levuriforme que nous avons identifié à *Torulopsis histolytica* (Stoddard et Cutler) = *Torulopsis neoformans* (Sanfelice). Il pousse en quarante-huit heures sur gélose Sabouraud à 26° ou 37° en donnant des colonies crémeuses, légèrement bombées, blanches puis jaunâtres, à surface lisse, brillante, humide, à bords arrondis, réguliers. Sur différents milieux de culture nous n'avons jamais pu obtenir, ni de filamentation en particulier sur eau de pomme de terre, ni de formation d'asques ou de spores en particulier sur Gorodkowa.

Des suspensions de culture montrent que les parasites sont sphériques ou légèrement ovalaires, bourgeonnants, délimités par une membrane et mesurant de 4 à 8 μ en culture jeune.

Les caractères biochimiques observés sont également typiques de *Torulopsis histolytica* : acidification des milieux peptonés contenant glucose, maltose ou saccharose, pas d'acidification avec le galactose ou le lactose ; pas de formation de gaz en présence de ces sucres.

ÉTUDE DE LA MALADIE EXPÉRIMENTALE.

1° SUR SOURIS. — Des souris ont été inoculées par voies sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse et intracérébrale, soit avec le liquide céphalo-rachidien, soit avec des suspensions de culture. La mort des animaux est en général survenue dans un délai compris entre le sixième et le vingt-troisième jour après l'inoculation. La mort la plus rapide suit l'inoculation intraveineuse, alors que la maladie provoquée par inoculation sous-cutanée peut être très longue. La maladie expérimentale se caractérise par un amaigrissement accentué, un état de somnolence de l'animal qui se pelotonne sur lui-même et a le poil hérissé.

Quelle que soit la voie d'inoculation, la maladie se généralise (l'ensemencement du sang du cœur a toujours été positif). Les poumons et le foie sont les organes les plus atteints. Les poumons sont très altérés : congestion, œdème, forte infiltration cellulaire à polynucléaires, nombreux *Torulopsis* de grosseur variable, épars dans tout l'organe, parfois bourgeonnants et parfois phagocytés par des cellules elles-mêmes très altérées (fig. 1).

Le foie est également très atteint, mais à côté des petites lésions

où sont localisés les parasites, le reste de l'organe paraît peu altéré. Ces lésions présentent, côte à côte, deux types : soit la forme de cyste, véritable cavité sphérique ou ovale, où on ne trouve que quelques *Torulopsis* de petite taille (2 à 5 μ) et séparés les uns des autres ; soit la forme de lésions nodulaires inflammatoires infiltrées de leucocytes avec de rares parasites en général légèrement plus gros [4 à 6 μ] (fig. 2).

Dans le cerveau, les lésions, peu nombreuses et discrètes, sont du type cyste décrit dans le foie (fig. 3) [parasites de 2 à 3 μ]. Mais dans les méninges, on trouve de nombreux parasites et une forte réaction cellulaire à polynucléaires.

L'inoculation intrapéritonéale produit une péritonite avec épaississement du péritoine et abondant exsudat. La rate et le rein sont alors complètement entourés d'une zone essentiellement constituée par des *Torulopsis* de grosseur très variable, et plus ou moins espacés (fig. 4). Mais alors que dans le rein, les parasites ne pénètrent pas l'organe qui reste à peu près indemne (sauf une très légère infiltration des glomérules par de petits *Torulopsis* souvent enrobés dans les polynucléaires), dans la rate, la barrière que constitue la paroi de l'organe est franchie et toute la périphérie de la rate est atteinte ; dans le reste de cet organe, on trouve une réaction inflammatoire cellulaire et présence de mégacaryocytes en nombre souvent assez considérable.

Par inoculation intraveineuse en particulier, on ne trouve plus de péritonite et plus de zone bourrée de parasites entourant la rate et le rein. Ce dernier organe est toujours presque indemne, mais la rate est alors profondément parasitée avec de larges plages où les *Torulopsis* sont assez régulièrement espacés ; on trouve encore dans ce cas une réaction inflammatoire cellulaire et des mégacaryocytes plus ou moins nombreux.

Par inoculation sous-cutanée, il peut se former à l'endroit de la piqure, une grosse masse gélatineuse élastique, presque entièrement formée par un amas de *Torulopsis*.

2° SUR COBAYE. — Chez le cobaye, la mort se produit au moins quarante-cinq jours après inoculation d'une suspension de culture par voie intrapéritonéale. Mais la généralisation de la maladie ne semble pas de règle comme chez la souris (l'hémoculture est négative) ; ici, le système nerveux central paraît, comme souvent chez l'homme, être le lieu d'élection du parasite. En effet, outre un amaigrissement progressif suivi de cachexie, les symptômes essentiels de la maladie furent une paralysie progressive du train postérieur et des convulsions tonico-cloniques *prae-morte*.

Les méninges sont très fortement infiltrées de mono- et de polynucléaires, et, par endroit, des *Torulopsis* de grosseur variable forment des amas qui peuvent être en rapport avec les

lésions du système nerveux central. On retrouve parasites et infiltration cellulaire dans les sillons du cerveau.

C'est dans l'écorce cérébrale que les lésions sont les plus nombreuses et les plus importantes. La lésion large et profonde peut s'étendre sur toute la hauteur de la substance grise corticale et atteindre la substance blanche (fig. 5). Le plus souvent ces lésions sont soit traversées par un repli du cerveau envahi par les *Torulopsis* (fig. 6), soit en rapport avec les méninges attaquées. Dans le reste de l'organe, les lésions sont peu nombreuses et discrètes, en général centrées sur un vaisseau sanguin congestionné et à paroi souvent épaissie (fig. 7).

Dans le cervelet, quelques larges lésions semblables à celles du cerveau sont en général centrées sur la région des cellules de Purkinje.

Dans le bulbe rachidien, on trouve une lésion peu importante située dans le pédoncule cérébelleux.

Deux petites lésions localisées aux cornes antérieures de la moelle épinière pourraient expliquer la paralysie du train postérieur de l'animal. On trouve également de petites lésions dans la substance blanche médullaire.

Les lésions du système nerveux du cobaye se présentent le plus souvent sous forme de foyers d'infiltration contenant de nombreux *Torulopsis* de grosseur très variable (2 à 12 μ de diamètre), de nombreux mononucléaires à gros noyaux, quelques polynucléaires et des débris cellulaires. On note un intense remaniement cellulaire et des cas de phagocytose où les parasites petits prennent des formes anguleuses et fixent moins bien le colorant.

A côté de l'atteinte du système nerveux central, nous avons trouvé, chez le cobaye : 1° une lésion pulmonaire dans la région hilare avec très forte infiltration de polynucléaires, sans présence de *Torulopsis* ; 2° une lésion parasitaire dans un ganglion lymphatique ; 3° deux lésions parasitaires dans la choroïde et dans la paupière d'un œil (durant la vie, l'œil de l'animal avait présenté une suppuration et une kératite qui avaient rétrocedé peu de temps avant la mort).

3° SUR LAPIN. — Le lapin inoculé par voie intraveineuse n'a manifesté aucune réaction.

ASPECT DU PARASITE DANS LES LÉSIONS.

Dans les lésions, les *Torulopsis* se présentent sous forme ronde, rarement ovalaire, de grosseur extrêmement variable ; ils sont entourés d'une zone lytique d'autant plus large que le parasite est plus gros. Quand ils sont rassemblés, les *Torulopsis* ne se touchent pas, et sont assez régulièrement espacés. Leur mem-

brane est d'autant plus épaisse que le parasite est plus volumineux ; elle peut parfois occuper presque toute la cellule ne laissant au centre qu'une petite tache plus fortement teintée par le colorant. Nous avons trouvé parmi des *Torulopsis* volumineux, des formes bourgeonnantes et même des éléments moniliformes en particulier dans le cerveau du cobaye (fig. 8). — Enfin certains auteurs ont vu que les gros parasites étaient parfois reliés par de fins filaments que nous avons retrouvés dans nos préparations ; nous pensons avec eux qu'il s'agit d'un étirement de la membrane lors de la séparation des bourgeons.

Divers auteurs [1 et 2] signalent la présence de *Torulopsis* dans des cellules géantes multinucléées plus ou moins nombreuses ; nous n'avons trouvé ces formations qu'en petit nombre dans le cerveau du cobaye et elles ne contenaient pas de parasites.

DISCUSSION.

Cette étude de la maladie expérimentale nous a permis de retrouver la sensibilité de la souris à l'infection par *Torulopsis histolytica* et de montrer la virulence élective de la souche pour le système nerveux du cobaye et sa non virulence pour le lapin.

Alors que MM. Wade et Stevenson [4] trouvent que les organes les plus atteints chez la souris sont le système nerveux, les poumons et les reins, nous avons montré qu'avec la souche étudiée, l'attaque du parasite se portait principalement sur les poumons et le foie et que les reins étaient à peu près indemnes.

Les diverses lésions de la maladie expérimentale correspondent à trois types principaux : 1° lésion diffuse, parasites disséminés dans tout l'organe qui est très altéré et infiltré de leucocytes (poumons de souris [fig. 1]) ; 2° pas de réaction cellulaire, *Torulopsis* plus ou moins nombreux dans des lésions discrètes où ils produisent une fonte lacunaire du tissu de l'organe (cerveau de souris [fig. 3], et certaines lésions du foie de cet animal [fig. 2]) ; 3° abcès contenant des parasites, des polynucléaires ou des mononucléaires, et des débris cellulaires avec, dans les lésions, lyse intense, remaniements cellulaires et des cas de phagocytose des *Torulopsis* (cerveau de cobaye [fig. 5 et 6] et certaines lésions du foie de souris [fig. 2]).

Nous avons retrouvé les différentes voies que peuvent suivre les parasites, à partir du point d'inoculation, pour envahir les divers organes de l'animal : 1° La voie sanguine est certaine : en effet, toutes les hémocultures ont été positives chez la souris et on trouve dans le cerveau du cobaye des lésions péri-vasculaires typiques (fig. 7). 2° Après inoculation intrapéritonéale, l'épiploon et le mésentère sont envahis par les parasites et on a pu trouver un foyer à *Torulopsis* dans un ganglion ; la voie

lymphatique semble donc probable comme le pensent MM. Genevray et Bablet [5]. 3° Enfin il est possible de conclure à une transmission par contiguité, envisagée par divers auteurs [4 et 6], en particulier dans le cerveau du cobaye et la rate de la souris (inoculée par voie intrapéritonéale) ; en effet les lésions parasitaires sont alors nombreuses à la périphérie de ces organes et se relient sans solution de continuité avec les zones parasitaires qui les entourent.

Etant donné la très grande variabilité de grosseur des *Torulopsis* et la diversité des lésions obtenues, il ne nous a pas été possible de placer la souche étudiée dans la classification de Freeman [7] qui range les souches suivant la grosseur des parasites et les types de lésions qu'ils forment. Il nous semble que ces deux facteurs dépendent plutôt de la sensibilité de l'animal et même de l'organe, à l'infection par les *Torulopsis*.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] STODDARD (J. L.) et CUTLER (E. C.). *Stud. Rockefeller Inst. med. Res.* 1926, **25**, 1.
- [2] VOYLES (G. Q.) et BECK (E. M.). *Arch. Intern. Med.*, 1946, **77**, 504.
- [3] DEBRÉ (R.) et coll. *Ann. Paediat.* 1947, **168**, n° 1.
- [4] WADE (L. J.) et STEVENSON (L. D.). *J. Biol. a. Med.*, 1941, **13**, 467.
- [5] GENEVRAY et BABLET. *Arch. Inst. Pasteur Indochine*, 1930, n° 11, 33.
- [6] LONGMIRE (W. P.) et GOODWIN (T. G.). *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1939, **64**, 22.
- [7] FREEMAN (W.). *J. Psych. u. Neurol.*, 1931, **43**, 236 ; C. R. 1^{er} Congr. neurol. intern., Berne, 1931, 232.

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I

FIG. 1. — Lésion du poumon de souris : *Torulopsis* et réaction cellulaire (× 300).

FIG. 2. — Foie de souris : a) Abscès contenant *Torulopsis* et polynucléaires ; b) Cyste ne contenant que des parasites (× 200).

FIG. 3. — Cyste dans le cerveau de la souris (× 500).

FIG. 4. — *Torulopsis* entourant le rein intact (× 50).

PLANCHE II

FIG. 5. — Lésion corticale du cerveau de cobaye en rapport avec les méninges infectées (× 50).

FIG. 6. — Lésion corticale du cerveau de cobaye en rapport avec le sillon médian : remaniement du tissu, réaction cellulaire et zone d'histolyse autour des *Torulopsis* (× 150).

FIG. 7. — Lésion périvasculaire dans le cerveau de cobaye. (× 200).

FIG. 8. — Forme ronde et élément moniliforme dans le cerveau de cobaye (× 1.000).

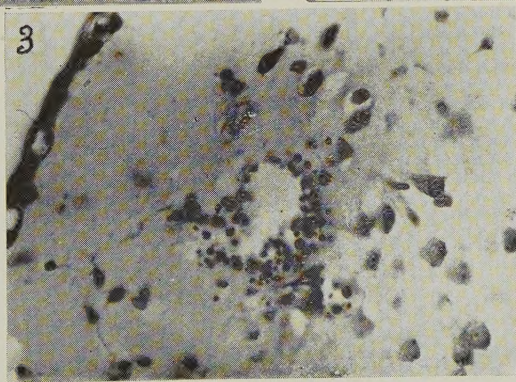
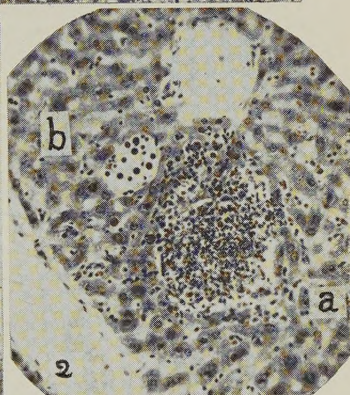
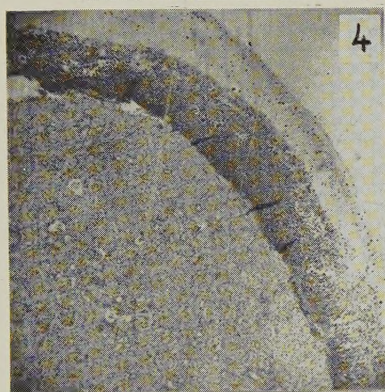
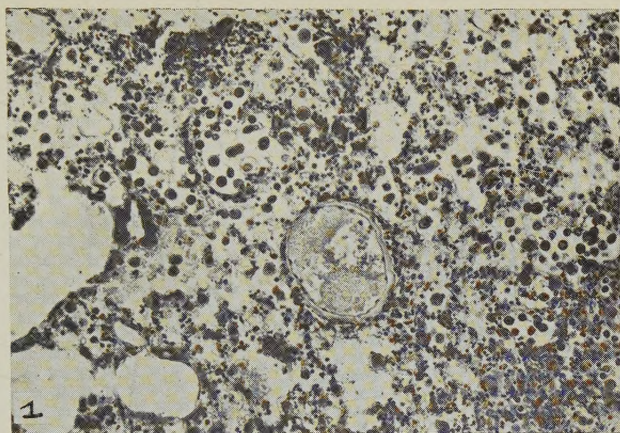


PLANCHE I.

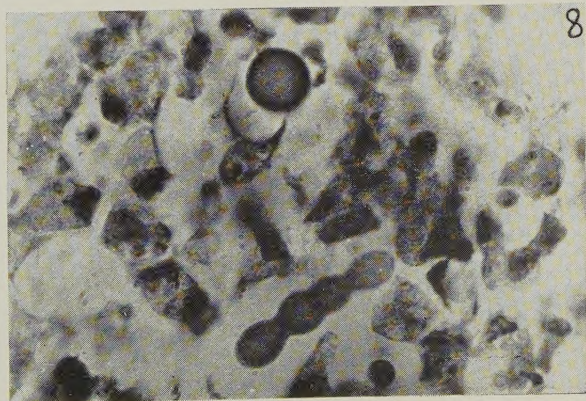
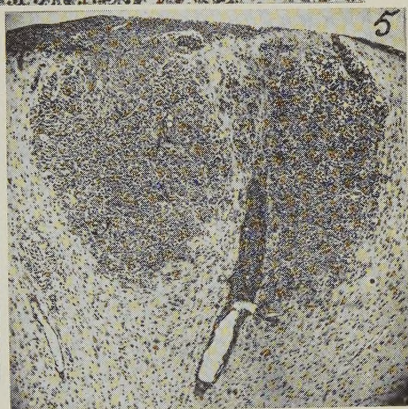
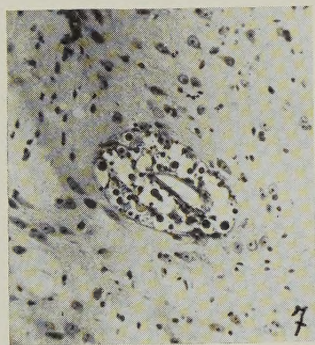
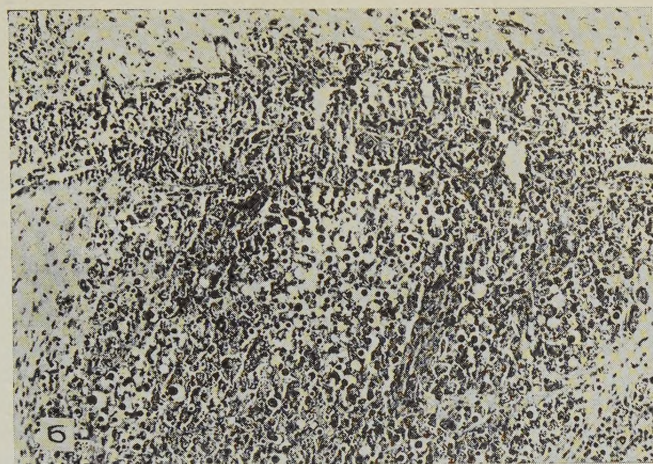


PLANCHE II.



Digitized by the Internet Archive
in 2024

INHIBITION DES AGENTS CHIMIOTHÉRAPIQUES PAR DES SUBSTANCES « ANTI »

APPLICATIONS PRATIQUES AU LABORATOIRE CLINIQUE

par BERNARD SUREAU et FERNAND BOYER (*).

Les acquisitions nouvelles de la chimiothérapie nécessitent des examens de laboratoire de plus en plus nombreux et de plus en plus précis, destinés tant à préciser la nature de la maladie qu'à en suivre l'évolution.

La technique des cultures, en particulier, a dû s'adapter aux méthodes nouvelles ; l'introduction dans l'organisme et dans le sang de substances antimicrobiennes peut parfois gêner *in vitro* le développement des germes présents dans le sang ou les liquides organiques du malade. Aussi les chercheurs ont-ils été conduits à essayer différents procédés pour inhiber expérimentalement ces substances et poursuivre leurs investigations chez le malade.

Ces procédés, utiles dans toutes les affections microbiennes, trouvent leurs indications tout particulièrement dans certaines septicémies, notamment dans les endocardites, dans les méningites purulentes, tant du fait du traitement intensif préconisé que de la nécessité de multiplier les contrôles et de suivre de très près l'évolution de la maladie.

En pratique, actuellement, trois antibiotiques sont utilisés, soit isolément, soit en association ; ces produits s'accumulent dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les milieux organiques à des concentrations suffisantes pour lui conférer un pouvoir inhibiteur. Pour isoler et étudier au cours du traitement les germes en cause, il est nécessaire de bloquer ce pouvoir inhibiteur.

Les sulfamides ont pour antagoniste type l'acide *para*-amino-benzoïque ; l'activité de la pénicilline se trouve bloquée par la *pénicillinase* ; les *streptomycinases* sont encore mal connues, cependant on sait déjà que la cystéine et l'acide thioglycolique se comportent comme des inhibiteurs ; l'hydroxylamine enfin, inhibe pénicilline et streptomycine.

(*) Société Française de Microbiologie, séance du 3 juillet 1947.

*
* *

De nombreux microorganismes ont besoin, pour se développer, de très petites quantités d'un facteur de croissance chimiquement défini comme étant l'acide *para-amino-benzoïque* (acide P.A.B. ou vitamine H) qui a été isolé de la levure. Cette vitamine est paralysée dans son action par l'acide sulfanilique, qui représente le groupement actif des sulfamides ; tout se passe comme si, conformément à la loi d'action de masse, l'acide P.A.B. était déplacé par l'acide sulfanilique et ses dérivés, quand ils sont introduits dans le milieu en quantité suffisante. D'après les études de R. Kuhn, E. F. Moller et G. Wendt, il ressort que pour produire une inhibition de 50 p. 100 sur la croissance de *Streptobacterium plantarium*, il faut, en présence d'une molécule d'acide P.A.B. :

Molécules de sulfanilamide	151
Molécules de sulfapyridine	63
Molécules de sulfathiazol	35

En pratique on admet, pour l'ensemble des sulfamides, qu'une molécule d'acide P.A.B. bloque 500 molécules de sulfamide quel qu'il soit.

In vitro, le protocole ci-dessous met bien en évidence cette

	4462 F à 1 p. 100 en gouttes	24 HEURES	48 HEURES	72 HEURES	96 HEURES	120 HEURES	144 HEURES
Témoin.		+++					
Cultures + sulfamide à 1 p. 100.	XX	—	—	—	—	—	—
	XV	—	—	—	—	—	—
	X	—	—	—	—	—	—
	VIII	—	—	—	—	—	—
	VI	—	—	—	—	—	—
	IV	—	—	—	—	—	—
	I	—	—	—	+++	—	—
Cultures + sulfamide + II gouttes de P. A. B. à 1/100.000.	XX	—	—	—	—	—	—
	XV	—	—	—	+++	+++	—
	X	—	+	—	—	—	—
	VIII	—	+++	+++	—	—	—
	VI	—	+++	—	—	—	—
	IV	—	—	—	—	—	—
	I	+++	—	—	—	—	—

action ; une série de tubes de milieu synthétique (1) ensemencés avec une souche de *Coli Monod*, reçoit des doses décroissantes de 1162 F ; une seconde série analogue reçoit en outre II gouttes par tube d'acide P.A.B. au 1/100.000 ; on constate aisément l'action antisulfamide de cet acide.

La *pénicillinase* est un enzyme produit par certains bacilles coliformes et sporogènes aérobies tel que le bacille *Subtilis* qui détruit la pénicilline. Elle a un rôle important dans le traitement pénicilliné pour trois raisons :

1° Les solutions utilisées pour le traitement peuvent être contaminées par elle et de ce fait perdre leur activité.

2° La présence dans une blessure de bactéries produisant de la pénicillinase, telles que *Ps. pyocyanae* ou *B. paracoli*, peut détruire la pénicilline appliquée localement et empêcher ainsi l'action efficace sur d'autres germes et en particulier sur les organismes pénicillino-sensibles présents, tels que les streptocoques et les staphylocoques.

3° Cependant, la pénicillinase a son utilité ; il faut en ajouter aux cultures contenant de la pénicilline en quantité suffisante pour la détruire et permettre ainsi le développement des germes. Elle doit également être utilisée pour les tests de stérilité de la pénicilline elle-même ; on l'ajoute au milieu examiné provenant de patients traités par la pénicilline ; elle est particulièrement nécessaire pour les cultures en milieu liquide telles que les hémocultures de malades atteints de septicémie.

Nous avons deux bonnes méthodes de préparation de pénicillinase active stérile. Ungar (1944) utilise un filtrat d'une culture de *B. subtilis* en eau peptonée : 1 cm³ de filtrat obtenu neutralise environ 600 unités de pénicilline ; actuellement, nous obtenons couramment, avec cette même souche, une pénicillinase capable d'inhiber 2.000 unités de pénicilline par goutte, dans 5 cm³ de ce milieu. Une goutte de cette solution suffit donc pour la plupart des examens cliniques. Smith et Smith (1945) l'extraient par une méthode différente de *B. paracoli*.

Dans des conditions d'expériences bien déterminées, il y a propor-

(1) Milieu synthétique *Proteus*.

Solution A :

Phosphate monopotassique	13,6 g.
Chlorure de potassium	0,50 g.
Sulfate d'ammonium'.	0,75 g.
Sulfate de magnésium.	0,05 g.
Eau bidistillée.	1.000 cm ³ .
pH : 7,4.	

Distribuer en tubes de 5 cm³. Stériliser à l'autoclave (1/2 heure à 115°). Ajouter au moment de l'emploi II gouttes de glucose à 30 p. 100 et I goutte de la solution B.

Solution B :

Citrate de fer dans 100 cm ³ d'eau bidistillée	0,10 g.
Chlorure de calcium dans 100 cm ³ d'eau bidistillée.	0,10 g.

Mélanger après dissolution seulement. Stériliser comme la solution A.

tionnalité entre la concentration de l'enzyme et son activité (2). L'activité optima est à 37°, l'enzyme est partiellement détruit par chauffage à 50° pendant une demi-heure. Il conserve son activité entre pH 3 et pH 11 ; l'optimum d'activité est à pH 6,5. Gardée au frigidaire la pénicillinase conserve son activité pendant au moins quatre à cinq mois.

Les impuretés de la pénicilline inhibent la pénicillinase ; on peut « empoisonner » la pénicillinase pour le thioglycolate de soude, la cystine, la cystéine, le FNa, l'acide iodacétique, le FeCl^2 même dilué. On peut aussi l'activer, par exemple en apportant au milieu pur un groupement sulfhydryle.

Pour la pratique courante, nous ensemençons 0,5 cm³ d'une culture de vingt-quatre heures de bacille *Subtilis* (souche Ungar) dans 250 cm³ de bouillon ordinaire ; après quatre jours d'étuve, la culture est neutralisée, centrifugée et filtrée sur Seitz.

Diverses techniques ont été proposées pour titrer la pénicillinase. Nous employons habituellement la méthode suivante, qui a l'avantage d'être simple et rapide. On ajoute à des dilutions progressives de pénicilline, dans des tubes de 5 cm³ de peptone glucosée, une goutte de pénicillinase ; on ensemence chaque tube avec une goutte d'une culture de vingt-quatre heures de staphylocoques dorés Londres, diluée à 10⁻⁴.

Les résultats sont consignés dans le tableau ci-dessous.

PÉNICILLINE + PÉNICILLINASE 1 goutte dans chaque tube		16 HEURES	24 HEURES	48 HEURES
Tube n° 1. Pénicilline. . .	6.000 U. O.	—	—	+++
Tube n° 2. — . . .	5.000 U. O.	—	—	+++
Tube n° 3. — . . .	4.000 U. O.	—	+++	
Tube n° 4. — . . .	3.000 U. O.	—	+++	
Tube n° 5. — . . .	2.000 U. O.	+++	+++	
Tube n° 6. — . . .	1.000 U. O.	+++	+++	
Tube n° 7. — . . .	750 U. O.	+++	+++	
Tube n° 8. — . . .	500 U. O.	+++	+++	
Témoins pénicilline sans {		—	—	—
pénicillinase {		±	+	+
		+	+	+
Témoin staphylocoque Londres 10 ⁻⁴ . .		+++		

N. B. — Seuls sont valables les résultats obtenus au bout de 16 à 24 heures ; la pénicilline est en effet partiellement détruite par un séjour de 48 heures à l'étuve à 37°.

(2) En fait, au cours d'études encore inédites, nous avons été conduits à noter que l'intensité de l'action d'une même pénicillinase varie en fonction de divers facteurs, parmi lesquels nous citerons la nature du milieu, son volume, le temps d'action, la concentration de la solution de pénicillinase.

Dans ces conditions, une goutte de pénicillinase habituellement obtenue avec la souche Ungar inhibe environ 2.000 unités par goutte dans 5 cm³ de bouillon.

La question des *antistreptomycines* est encore à l'étude.

L'hydroxylamine qui inhibe quantitativement à la fois la pénicilline et la streptomycine, est un produit très intéressant, mais il n'est pas d'un emploi pratique du fait de son instabilité en solution.

*
* *

En pratique, nous n'avons étudié jusqu'ici que des milieux additionnés d'acide para-amino-benzoïque, ou de pénicillinase, ou des deux produits, destinés à permettre, chez des malades en cours de traitement, des hémocultures et des cultures de liquide céphalo-rachidien ou de tout autre milieu biologique (liquide pleural, articulaire, ascitique, etc.).

Le milieu est constitué par du bouillon nutritif courant ou de la gélose à 2 p. 100. L'adduction de sucre, de sérum, de sang, l'emploi de divers milieux anaérobies ne modifient pas le comportement des substances « anti ».

Nous nous sommes assurés d'autre part que, dans le milieu mixte à l'acide P.A.B. et à la pénicillinase, la juxtaposition de ces deux substances n'entraîne pas de modification de leur activité.

La dose incorporée de ces produits est telle qu'elle est capable d'inhiber les concentrations cliniques maxima de sulfamide ou de pénicilline obtenues dans les humeurs ; en pratique le taux d'acide P.A.B. incorporé peut inhiber 100 mg. de sulfamide par centimètre cube de sang ou de liquide céphalo-rachidien, le taux de pénicillinase peut bloquer plus de 100 unités par centimètre cube.

Ces recherches se font soit sur milieux liquides (ballons ou tubes), soit sur milieux solides (boîtes de Petri ou géloses en culot).

Hémocultures en ballon. — Environ 200 cm³ de bouillon préparé dans un ballon ou une canette sont additionnés de X gouttes d'une solution d'acide P.A.B. à 1/10.000 et de X gouttes de pénicillinase. L'ensemencement se fait selon les techniques habituelles (5 à 6 cm³ de sang prélevés aseptiquement sur le malade et portés extemporanément dans le bouillon).

A cette méthode nous préférons la *culture en tubes* qui présente plusieurs avantages : facilité de prélever le sang au lit du malade et d'ensemencer au laboratoire, accroissement de la sensibilité de l'examen ; on complète habituellement cette culture en tubes par un ensemencement sur milieu solide qui permet d'obtenir une indication sur la concentration en germes du milieu étudié. On recueille 8 cm³ de sang sur 2 cm³ de citrate de soude à 4 p. 100.

Au laboratoire on ensemence avec ce sang deux boîtes de Petri et six tubes de bouillon.

Les deux géloses sont ensemencées de la façon suivante : dans chaque boîte de Petri stérile, on verse exactement $1,25\text{ cm}^3$ de sang citraté (soit 1 cm^3 de sang pur). On coule 5 cm^3 de gélose à 45° préalablement additionnée de II gouttes d'acide P.A.B. au 1/10.000 et II gouttes de pénicillinase ; on mélange. On obtient ainsi des milieux au sang ; si l'ensemencement pousse, on admet que chaque germe vivant donne une colonie, et on peut donc évaluer le nombre de germes par centimètre cube de sang.

D'autre part, les six tubes de bouillon (5 cm^3 de milieu par tube) préalablement additionnés chacun de II gouttes d'acide P.A.B. au 1/10.000 et de II gouttes de pénicillinase reçoivent également chacun $1,25\text{ cm}^3$ de sang, ou de liquide céphalo-rachidien.

Il est bon de s'assurer que l'acide P.A.B. et la pénicillinase ont été ajoutés en quantité suffisante pour inhiber sulfamides et pénicilline. Pour ce faire, le sixième tube est suresemencé avec I goutte de culture de vingt-quatre heures au 1/10 de *staphylocoques Oxford*. Ce germe doit se développer malgré les antibiotiques contenus dans le milieu examiné.

La technique est la même pour les cultures anaérobies.

* *
* *

Il est désirable de répandre ces techniques, actuellement encore limitées à quelques laboratoires privilégiés ; elles sont très simples ; associées à des recherches systématiques de sulfamidémie ou de pénicillinémie, elles permettent de faire bénéficier le malade d'un traitement parfaitement adapté à l'évolution de son affection et à la tolérance de son organisme ; il suffit en pratique de conserver au frigidaire un flacon contenant de la pénicillinase (simple filtrat de culture de *B. subtilis* dans laquelle on dissout 1/10.000 d'acide P.A.B. : toute culture ensemencée avec un milieu organique provenant d'un malade traité par les agents chimiothérapiques est additionnée — selon le volume du milieu de culture — de II à XX gouttes de cette solution (3).

(3) Nous préparons actuellement des ampoules scellées contenant $1/2\text{ cm}^3$ de pénicillinase et $1/2\text{ cm}^3$ d'acide P.A.B. à 1/10.000 ; il suffit d'ajouter le contenu d'une ampoule dans le flacon d'hémoculture.

LES ERREURS DE MESURE DE LA PÉNICILLINÉMIE

par H. VELU et D. CHABANAS (*) (1).

La multiplicité des techniques proposées pour le titrage de la pénicilline dans le sang suffit, à elle seule, pour prouver l'insuffisance de ces techniques dont l'exactitude et la sensibilité douteuses ont été attribuées : par les uns au rôle inhibiteur du sérum sur les germes ou la pénicilline (Holmes [1], Kirby et Rantz [2], Elias et collaborateurs [3], Chandler et collaborateurs [4], Chabbert [5] ; par les autres, à son action stimulante sur les germes (Randall et collaborateurs [6]).

I. — MÉTHODE DE DILUTION.

La méthode ordinaire de dilution est celle couramment adoptée, mais son incertitude est soulignée par le nombre des modalités proposées dans le choix du germe-test (staphylocoque, streptocoque, subtilis), de l'étalon (en eau, en sérum du malade avant traitement), du milieu de culture (bouillon nutritif, milieu au sérum dilué), du mode de suppression du rôle perturbateur du sérum.

a) Elle comporte en premier lieu des *erreurs de gamme*, chaque fois que l'inhibition de l'échantillon ne se situe pas dans la même zone de la gamme que l'étalon ; la comparaison de grands échelons avec de tout petits, accuse des différences énormes de titrage qui vont parfois du simple au double. Supposons qu'un étalon à 0,10 unités par centimètre cube inhibe au 1/30 et que l'échantillon à titrer inhibe au voisinage de 1/15. Suivant que ce dernier tube aura cultivé ou non, la teneur en pénicilline de l'échantillon sera de 0,025 ou de 0,05 unités par centimètre cube si l'échelon suivant est 2/15.

b) Elle comporte en second lieu une *erreur sérum* bien connue et très loin d'être négligeable si l'on remarque que le taux de sérum passe souvent de 0,66 à 66,6 p. 100 d'une extrémité de la gamme à l'autre.

c) Fleming [7], utilisant après Fielding [8] le sérum de Hiss, a reconnu lui-même l'infidélité de la technique qui utilise le streptocoque hémolytique.

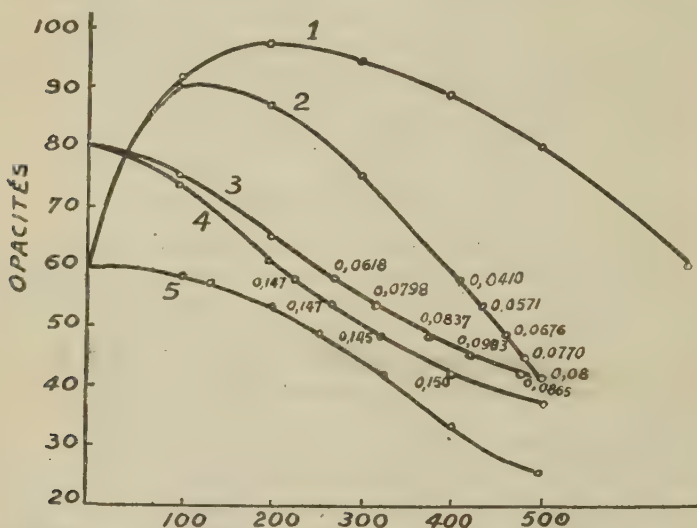
(*) Société Française de Microbiologie, séance du 20 octobre 1947.

(1) Avec le concours technique de M^{me} Zaygelbaum.

II. — TECHNIQUE TURBIDIMÉTRIQUE.

Des recherches entreprises à l'instigation de M. Penau, directeur de la Sofrapen, sur l'activité thérapeutique de diverses formes pharmaceutiques, nous ont amenés à étudier les variations de la pénicillémie, ce qui nous a permis de faire un certain nombre d'observations sur lesquelles nous croyons utile d'attirer l'attention.

1° ERREUR SÉRUM AVEC L'ÉTALON-EAU. — a) Nous avons d'abord précisé le rôle perturbateur du sérum, sur la culture du staphy-



1. sérum à taux croissant, sans pénicilline; 2. étalon-sérum à 0,125 + complété en eau; 3. étalon-sérum à 0,125 + complété en sérum; 4. échantillon sérum à 0,150 + sérum; 5. étalon-eau à 0,125 + complété en eau.

locoque utilisé, dans les conditions de la technique turbidimétrique [9]; cet effet, variable d'un sérum à l'autre, est positif et très faible jusqu'à 6 p. 100 de sérum; il croît ensuite rapidement pour atteindre son maximum entre 15 et 30 p. 100, puis décroît et finit par devenir négatif aux environs de 66 p. 100, quand on l'apprécie après trois heures ou trois heures et demie (courbe 1).

b) Si l'on pratique le *titrage turbidimétrique* d'un échantillon-sérum à 0,125 unités par centimètre cube sur un étalon-eau à 0,125 unités par centimètre cube (gamme de 6 tubes : 0, 100, 200, 300, 400, 500 mm³ d'échantillon ou d'étalon; 1 cm³ de bouillon ensemencé; tous tubes complétés à 1,5 cm³ avec de l'eau) (courbe 1) on constate que le titre de l'échantillon, au lieu d'être

stable aux environs de 0,125 unités par centimètre cube, varie par exemple de 0,041 à 0,08 unités par centimètre cube comme le montre le graphique ci-contre (courbe 2).

Les courbes de l'étalon-eau et de l'échantillon-sérum à 0,125 unités par centimètre cube complétées en eau ne sont pas de la même famille ; elles ne peuvent pas l'être puisque les milieux de culture ne sont pas identiques ; tout titrage est impossible.

c) Il n'en va pas autrement pour la *méthode de dilution* : la quantité de p'nicilline mise dans le sérum n'est pas celle que l'on retrouve ; l'erreur de titrage varie suivant le point de la gamme où a lieu l'inhibition de l'échantillon et par conséquent avec la concentration du tube-seuil en sérum, qui varie elle-même en fonction inverse de la concentration de l'échantillon en pénicilline.

2° UTILISATION D'UN ÉTALON-SÉRUM. — On a pensé à remédier à cet inconvénient en utilisant un étalon à base de sérum du malade prélevé avant le traitement.

Nous avons donc préparé des étalons-sérum à 0,125 unités par centimètre cube, et des échantillons-sérum de titre voisin, à 0,15 unités par centimètre cube par exemple, en même temps que des étalons-eau à 0,125. Toutes les gammes ont été complétées en eau et les échantillons ont été titrés sur les étalons-eau et les étalons-sérum.

Les résultats n'ont pas été meilleurs, bien au contraire, parce que le facteur sérum perturbe d'une façon différente les deux gammes entre lesquelles il n'existe plus aucune commune mesure. Par exemple, le titre d'un échantillon-sérum à 0,150 a oscillé dans un essai de 0,073 à 0,143 lorsqu'il a été calculé sur l'étalon-eau et de 0,147 à 0,213, calculé sur l'étalon-sérum. Il a suffi pour cela, de faibles variations entre le taux de sérum des tubes d'étalon et d'échantillon, variations de l'ordre de 10 à 2 p. 100 ou moins, suivant les titrages.

Ces variations sont souvent plus grandes entre les tubes-seuils du titrage par dilution, contrairement à l'opinion de Dolkart [10] qui estime que l'erreur sérum est minimisée dans la dilution, surtout avec le subtilis.

3° ESSAI DE NEUTRALISATION DE L'EFFET SÉRUM. — Il était naturel de penser que l'effet sérum pouvait être supprimé en maintenant le taux constant dans tous les tubes de la réaction ; par exemple, en complétant à 33,3 p. 100 nos tubes de la gamme turbidimétrique, comme Tompsett [41] a complété à 25 p. 100 de sérum les tubes de sa gamme de dilution.

L'effet sérum semble être supprimé, mais ce n'est qu'une apparence. En titrant par exemple un échantillon-sérum à 0,15 unités par centimètre cube, très voisin de l'étalon à 0,125 unités par

centimètre cube, les courbes sont bien semblables. Les titres trouvés (courbe 4) sont exacts à moins de 10 p. 100 près. Malheureusement, la comparaison de l'étalon-sérum à 0,125 unités par centimètre cube complété en sérum avec un étalon-eau de même titre, montre que le titre de l'étalon-sérum a varié suivant le point de la courbe considéré (courbe 3) de 0,061 à 0,090, notablement au-dessous du titre présumé.

Tout se passe comme si une partie de la pénicilline avait disparu, et la quantité non retrouvée est, en gros, inversement proportionnelle au taux de pénicilline contenue dans les tubes. Tompsett et ses collaborateurs [41] viennent d'en expliquer la cause par une liaison protéinique *in vitro*, surtout accusée pour la pénicilline K, et confirmée semble-t-il *in vivo* par les faits cliniques. Tout échantillon titré sur l'étalon-sérum se trouve donc surtitré.

Les mêmes facteurs agissent vraisemblablement dans le même sens dans la méthode par dilution.

Le maintien d'un taux constant de sérum n'apporte donc pas la solution du problème de la mesure de la pénicillinémie.

CONCLUSIONS.

1° Les méthodes de titrage de la pénicilline dans le sang actuellement employées comportent des erreurs grossières qui peuvent aller au moins du simple au double avec la dilution, et de 30 à 75 p. 100 en turbidimétrie et dues :

a) A l'action du sérum sur le germe-test, favorisante ou inhibitrice suivant les cas ;

b) Au blocage de la pénicilline par le sérum qui varie suivant le taux de sérum et de pénicilline en contact.

De telles erreurs sont loin d'être négligeables quand il s'agit de préciser la dose minima active de pénicilline, la persistance de ce taux dans le sang, la valeur d'une pénicilline-retard.

2° Nous arrivons donc à la même conclusion que Tompsett [41], par d'autres voies : l'erreur due à l'effet nutritif du sérum ou au blocage de la pénicilline par le sérum ne peut être supprimée que dans un seul cas : lorsque, par hasard, dans la méthode de dilution, le taux de sérum contenu dans le tube-seuil de l'étalon est le même que dans le tube-seuil de l'échantillon à titrer ; en turbidimétrie, lorsque la dilution préalable de l'échantillon a ramené son titre à égalité avec celui de l'étalon et que tous les tubes de la réaction renferment les mêmes volumes de sérum ; cependant, même alors, le titrage reste faux car une partie de la pénicilline de l'étalon, variable avec les tubes, est bloquée par le sérum, comme nos courbes turbidimétriques nous ont permis de le démontrer.

En résumé, les inconvénients attribués à la turbidimétrie et qui l'ont fait éliminer des techniques de mesure de la pénicillémie (effets du sérum sur le germe-test d'une part, sur la pénicilline d'autre part), ne sont pas l'apanage exclusif de ce procédé, puisqu'ils tiennent à la présence même du sérum dans la réaction. La même incertitude règne donc sur l'exactitude et la sensibilité des autres méthodes. Le champ reste ouvert aux recherches.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] HOLMES (L. F.) et LOCKWOOD (J. S.). *Am. J. Med. Sc.*, 1944, 207, 267.
- [2] KIRBY (W. M. M.) et RANTZ (L. A.). *J. Bact.*, 1944, 48, 603.
- [3] ELIAS (W. F.) et collab. *Science*, 1945, 102, 223.
- [4] CHANDLER (V. L.) et collab. *Science*, 1945, 102, 355.
- [5] CHABBERT (Y.). *Thèse de Bordeaux (Médecine)*, 1947.
- [6] RANDALL (W. A.) et collab. *Science*, 1945, 107, 365.
- [7] FLEMING (A.). *Lancet*, 1947, 252, 401.
- [8] FIELDING (J.). *Brit. Med. J.*, janvier 1947, 136.
- [9] VELU (H.) et MAINIL (J.). *Ces Annales*, 1947, 73, 870.
- [10] DOLKART (R. E.) et collab. *J. Bact.*, 1947, 53, 17.
- [11] TOMPSETT (R.) et collab. *J. Bact.*, 1947, 53, 581.

CULTURES RETARDÉES PAR ADDITION DE SULFAMIDE

INFLUENCE DE L'ÂGE DES GERMES ENSEMENCÉS

par R. SEIGNEURIN.

(Laboratoires des Hôpitaux de Grenoble.)

L'addition de sulfamide, à un milieu de culture déterminé, a pour effet de modifier le développement des germes que l'on yensemence. Selon la quantité de sulfamide introduite, selon aussi l'importance de l'inoculation effectuée, on sait que la courbe de croissance varie ; de toute façon, la sulfamide n'a pas une action bactéricide, mais simplement bactériostatique, ou plus exactement un *effet retardateur* sur la croissance ; au bout d'un certain temps (un retard), la culture sulfamidée devient presque aussi riche en germes que la culture témoin. Plusieurs auteurs ont étudié systématiquement ce phénomène ; nous n'avons donc pas l'intention d'y revenir.

Par contre, nous voulons préciser cet effet retardateur, et faire connaître ce que l'expérimentation nous a révélé :

1° Toutes conditions de concentration en sulfamide des cultures et de quantité de germes ensemencés étant identiques, de même que la courbe de croissance des cultures, c'est-à-dire le coefficient de multiplication des germes, est différent selon que l'onensemence des microbes jeunes ou âgés (provenant d'une culture normale ayant seulement trois heures, six heures, ou au contraire quarante-huit heures d'étuve), de même le retard de croissance présente des variations superposables.

2° Le retard observé prend une expression inattendue et différente, quand on repique sur milieux sulfamidés neufs, des germes déjà retardés par de précédents passages successifs.

3° La comparaison de l'action pathogène des germes ainsi retardés à celle des germes normaux pris comme témoins est pleine d'intérêt.

4° Enfin, un essai d'immunisation peut être tenté.

I. — ETUDES DU COEFFICIENT DE MULTIPLICATION ET DU RETARD OBSERVÉ, EN CULTURES SULFAMIDÉES, SELON L'ÂGE DES GERMES ENSEMENCÉS.

Tout d'abord, les milieux de culture ont été préparés de la façon suivante : à 15 cm³ de bouillon nutritif (toujours le même) en tube, on ajoute aseptiquement 0,050 g. de sulfamide 1162 F

en poudre, stérile ; on porte à 56° pendant quelques instants pour hâter la dissolution, puis on laisse quarante-huit heures à 37° afin d'éprouver la stérilité.

La concentration en sulfamide est donc de 0,33 p. 100.

Nous avons conduit l'expérimentation sur deux sortes de microbes : le *Proteus* X 19 (une souche de collection) et le B. paratyphique B (une souche tout récemment isolée d'une hémoculture).

Dans ce premier paragraphe, nous ne résumerons que les essais effectués sur le *Proteus* X 19, ceux sur le paratyphique B étant à peu près superposables.

Rappelons que la vitesse moyenne de multiplication d'une population microbienne (fermée), s'exprime par :

$$p_t = p_o \cdot e^{\epsilon t}. \quad (1)$$

où p_t est le nombre d'individus au temps t , p_o celui au temps o , et ϵ désigne le coefficient de multiplication. Dans ce coefficient, nous englobons volontairement aussi les divers facteurs limitatifs (étroitesse du milieu de culture à mesure que la population croît, raréfaction de la nourriture, toxicité des déchets, et surtout ici action des sulfamides). L'expression (1) nous donne :

$$e^{\epsilon t} = \frac{p_t}{p_o}.$$

D'où :

$$\epsilon t \log e = \log p_t - \log p_o.$$

et

$$\epsilon = \frac{\log p_t - \log p_o}{t} \times 2,3. \quad (2)$$

On sait que la taille des bactéries, loin d'être constante au cours du développement des cultures, varie (parfois du simple au triple), notamment durant les premières douze heures de développement. Aussi avons-nous préféré la numération directe des germes au microscope, à l'aide d'une cellule spéciale, à la mesure de l'opacité des cultures.

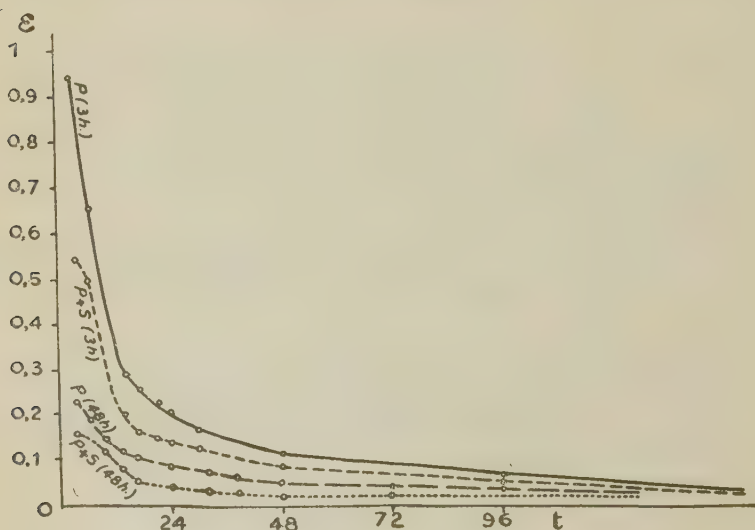
Nous avons donc calculé le *coefficient de multiplication* ϵ par l'expression (2), à la fois dans les cultures témoins (que nous appellerons P) et dans les cultures sulfamidées (que nous appellerons P + S).

En même temps, nous avons évalué le retard de croissance R des cultures sulfamidées par rapport aux cultures témoins. Par définition, nous appelons « retard », le quotient du coefficient de multiplication de la culture témoin, par celui de la culture sulfamidée :

$$R = \frac{\epsilon_P}{\epsilon_{P+S}}.$$

De cette façon, le retard est d'autant plus grand, que le coefficient de multiplication de la culture sulfamidée est plus petit. Un retard égal à 3 par exemple, signifie que la culture sulfamidée pousse trois fois moins vite que la culture témoin. Par contre, un retard égal à l'unité signifiera que les coefficients de multiplication sont égaux, donc qu'il n'y a pas de retard.

HEURES d'étuve t	3 HEURES			6 HEURES			48 HEURES		
	t_P	$t_P + s$	R_t	t_P	$t_P + s$	R_t	t_P	$t_P + s$	R_t
3	0,94	0,54	1,7				0,23	0,16	1,4
6	0,65	0,50	1,3				0,19	0,16	1,2
9							0,15	0,12	1,2
13							0,12	0,08	1,5
14	0,29	0,20	1,4						
15				0,28	0,18	1,5	0,11	0,05	2,2
16									
17	0,26	0,16	1,6						
21	0,23	0,15	1,5						
24	0,20	0,14	1,4	0,19	0,12	1,5	0,08	0,04	2
30	0,16	0,12	1,3						
32							0,07	0,03	2,3
38							0,06	0,03	2
48	0,11	0,08	1,3				0,05	0,02	2,5
72				0,07	0,04	1,7	0,04	0,02	2
96	0,06	0,05	1,2				0,03	0,02	1,5
7 jours, 168	0,03	0,03	1						
9 jours, 216				0,02	0,008	2,5	0,014	0,010	1,4
11 jours, 264	0,02	0,02	1						



Le protocole expérimental est très simple : d'une culture en bouillon restée trois heures, six heures ou quarante-huit heures à l'étuve, on prélève un nombre déterminé de germes, que l'on porte sur plusieurs tubes de milieux sulfamidés et de milieux non sulfamidés. Ensuite, toutes les deux ou trois heures, par exemple, on effectue un prélèvement, et on compte le nombre de germes p_t dans les deux séries de cultures. Le calcul permet enfin de tirer ϵ et R .

Voici, résumées, en ce qui concerne le *Proteus* X 19, les valeurs de ϵ (cultures témoins P, et cultures sulfamidées P + S), et celles de R , ces cultures étant obtenues à partir de germes âgés de trois heures, de six heures (inoculat de 2 millions de germes par centimètre cube), et de quarante-huit heures (inoculat de 20 millions de germes par centimètre cube).

CONCLUSION. — En milieu sulfamidé à 0,33 p. 100, le *Proteus* X 19 (souche de collection) présente un *retard de croissance net, beaucoup plus important chez les cultures issues de germes de quarante-huit heures que chez celles issues de germes de trois heures*. La culture en milieu sulfamidé provenant de germes de quarante-huit heures se développe une fois et demi à deux fois moins vite que celle ayant pour point de départ des germes âgés de trois heures. Tout se passe comme si les microbes jeunes (trois heures) possédaient une vitalité capable de tendre à s'opposer à l'action empêchante des sulfamides. Par contre, les microbes plus âgés (quarante-huit heures) réagissent peu, et la sulfamide leur impose un retard de croissance plus grand.

Quant aux cultures de six heures (que, pour simplifier, nous n'avons pas figurées sur le graphique), elles présentent une particularité (retard s'élevant jusqu'à 2,5 au neuvième jour) dont nous aurons l'explication au paragraphe suivant.

II. — LIMITATION OU EXTINCTION DE LA CULTURE RETARDÉE, PAR REPIQUAGES SUCCESSIFS A INTERVALLES DE TEMPS ÉGAUX.

Étudions maintenant ce que devient le retard de croissance, quand on effectue, de milieux sulfamidés en milieux sulfamidés, des repiquages successifs, à intervalles de temps égaux. Pour cela, reportons successivement toutes les trois heures, par exemple, sur un milieu sulfamidé neuf, notre culture déjà retardée par un précédent passage. Si, pour le deuxième passage [culture (P + S) + S], nous calculons le coefficient de multiplication ϵ et le retard de croissance R_2 (deuxième culture sulfamidée par rapport à première culture sulfamidée),

$$R_2 = \frac{\epsilon_{P+S}}{\epsilon_{(P+S)+S}},$$

nous voyons que ce retard R_2 est plus élevé que le retard R_1 (première culture sulfamidée par rapport à culture témoin).

On obtient un résultat analogue, quoique bien plus important, en effectuant les repiquages toutes les six heures.

Par contre, en effectuant les repiquages toutes les quarante-huit heures, dès le deuxième passage le retard devient à peu près inexistant.

Le tableau suivant indique quelques-unes de ces valeurs pour des cultures de *Proteus* X 19.

t	REPIQUAGES TOUTES LES								
	3 heures			6 heures			48 heures		
	R_1	$\varepsilon (P + s) + s$	R_2	R_1	$\varepsilon (P + s) + s$	R_2	R_1	$\varepsilon (P + s) + s$	R_2
3	1,7	0,13	4,1				1,4	0,04	4
6	1,3	0,22	2,2				1,2	0,13	1,2
9							1,2	0,10	1,2
13							1,5	0,09	0,9
14	1,4	0,10	2						
15				1,5	0,09	2			
16							2,2	0,07	0,7
17	1,6	0,08	2						
21	1,5	0,08	1,9						
24	1,4	0,08	1,8	1,5	0,07	1,7	2	0,05	0,8
30	1,3	0,07	1,7						
32							2,3	0,04	0,7
38							2	0,03	1
48	1,3	0,04	2				2,5	0,03	0,7
72				1,7	0,01	4	2	0,02	1
96	1,2	0,02	2,2				1,5	0,02	1
168	1	0,01	3						
246				2,5	0,003	2,7			

En résumé, on constate que les repiquages successifs sur milieux sulfamidés accentuent le retard de croissance des germes jeunes (trois et six heures), et qu'ils ne modifient presque pas la croissance des germes âgés (quarante-huit heures). En un mot imagé, on peut exprimer ce phénomène en disant : la culture retarde d'autant plus que les repiquages successifs sont plus fréquents (toutes les trois ou six heures) sur milieux sulfamidés neufs.

On pouvait donc logiquement s'attendre à ce qu'au bout d'un certain nombre de passages successifs, et selon leur fréquence (c'est-à-dire le temps de séjour à l'étuve de chacun d'eux), la culture retardât jusqu'à une limite au-dessous de laquelle elle ne pouvait descendre quel que soit le nombre de repiquages, ou au contraire qu'elle retardât jusqu'à son extinction complète se pro-

duisant après seulement quelques repiquages. C'est en effet ce que l'expérience démontre :

1° Des repiquages successifs, toutes les quarante-huit ou vingt-quatre heures, de bacilles paratyphiques B tout récemment isolés d'hémocultures, sur milieux sulfamidés à 0,33 p. 100, conduisent à une limitation de la culture retardée : dans l'une de nos expériences, dès le troisième repiquage (toutes les vingt-quatre heures), et jusqu'au septième (nous n'avons pas poursuivi plus loin), la concentration en germes de chaque culture sulfamidée ne dépasse pas, à la vingt-quatrième heure d'étuve, 90 millions environ par centimètre cube, alors que dans des conditions analogues, les cultures témoins (non sulfamidées) atteignent 400 millions.

2° Des repiquages successifs, toutes les douze heures, de bacilles d'Eberth, aboutissent par contre à une extinction dès la sixième culture sulfamidée.

3° Enfin, des passages successifs, toutes les six heures, de bacilles paratyphiques B, donnent :

CULTURES	NOMBRE DE GERMES par centimètre cube après 6 heures d'étuve
Témoin.	170 millions.
Premier passage	80 —
Deuxième passage	40 —
Troisième passage	10 —
Quatrième passage	0 —

4° Des passages de trois heures donnent des extinctions de cultures analogues, parfois plus rapides (troisième passage).

Ainsi, la limite vers laquelle tend le retard de croissance imposé aux cultures sur milieux sulfamidés par des repiquages successifs de plus en plus fréquents, est l'extinction pure et simple de la culture : la sulfamide a donc, selon les conditions d'expérience, ou bien une action bactéricide, ou bien une action bactériostatique, ou bien aucune action.

III. — ACTION PATHOGÈNE POUR LE COBAYE, DE CERTAINES CULTURES RETARDÉES DE B. PARATYPHIQUES B.

Nous ne présentons, pour l'instant, qu'une ébauche de cette étude, concernant une souche de bacilles paratyphiques B isolée d'une hémoculture, la veille du jour de l'expérience.

Comme on le voit, la culture retardée se comporte, jusqu'à un certain point, comme une culture atténuée. Des doses trop fortes ont cependant une action mortelle (cob. 3). Pour ces doses sub-mortelles, nous avons constaté la formation d'un abcès au point d'inoculation, et le fléchissement temporaire de la courbe de poids de l'animal ; après résorption, le poids remonte.

COBAYE	DATE	POIDS	INOCULATION SOUS-CUTANÉE DE		OBSERVATIONS	DATE	POIDS
1	5 fév.	400	60 millions	2 ^e passage de 6 heures sur bouillon ordinaire.	Mort.	7 fév.	
2	5 fév.	330	120 millions		Mort.	7 fév.	
3	5 fév.	260	144 millions	2 ^e passage de 6 heures sur milieu <i>sulfamidé</i> .	Mort.	7 fév.	
4	5 fév.	360	72 millions		Vivant.	4 mars.	395
5	20 fév.	340	40 millions	2 ^e passage de 6 heures sur milieu <i>sulfamidé</i> .	Vivant.	27 fév.	340
6	20 fév.	390	80 millions		Vivant.	5 mars.	380
					Vivant.	27 fév.	365
						5 mars.	400

Ces résultats ont été obtenus en employant une culture retardée par deux passages successifs de six heures sur milieu sulfamidé à 0,33 p. 100. Nous aurions pu utiliser le troisième passage, plus proche de l'extinction (qui se produit au quatrième) que le deuxième; nous ne l'avons pas fait, car il eût fallu inoculer de trop grands volumes de suspensions microbiennes, pour opérer sur un nombre de germes suffisant.

D'après ces expériences, il semble donc qu'un retard de culture par sulfamide équivaut à une atténuation de la virulence. Mais ce caractère est transitoire, puisque le repiquage de ces germes

COBAYE	DATE	POIDS	INOCULATIONS	OBSERVATIONS
7. . .	5 mars.	360	72 millions.	Vivant.
	12 mars.		80	
	19 mars.		80	
	1 ^{er} avril.	385	60 (culture normale).	
	4 avril.	395		
	5 avril.		120 (culture normale).	
8. . .	1 ^{er} mai.	410		Vivant.
	1 ^{er} avril.	340	60 (culture normale).	Cobaye témoin. Absès, diminution de poids. Mort.
	4 avril.	315		
	5 avril.		120 (culture normale).	
	8 avril.			
9. . .	20 fév.	340	40	
	27 fév.	340	50	
	5 mars.	380	90	
	13 mars.		120 (culture normale).	
	1 ^{er} mai.	400		Vivant.
10. . .	20 fév.	390	80	Absès, perte de poids.
	27 fév.	365		
	5 mars.	400	90	
	13 mars.		120 (culture normale).	
	1 ^{er} mai.	410		Vivant.

retardés, sur un milieu non sulfamidé, l'atténue et le supprime. L'atténuation par sulfamide apparait comme un caractère *actuel, instantané*, par opposition au caractère *statique, permanent*, des cultures atténuées par la chaleur par exemple.

IV. — ESSAI D'IMMUNISATION PAR CULTURES RETARDÉES.

Deux inoculations (dans une expérience), trois (dans une autre) de doses sub-mortelles de cultures retardées (deuxième passage de six heures) de bacilles paratyphiques B, ont été effectuées par voie sous-cutanée à des cobayes, à sept jours d'intervalle. Une semaine après la dernière injection, ils ont été inoculés avec des cultures normales du même germe.

Un essai d'immunisation par cultures retardées peut donc être tenté. Mais le sérum des animaux ainsi préparés ne possède qu'un faible pouvoir agglutinant. Au bout de deux mois, les taux d'agglutination sont les suivants :

COBAYE	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1.280
Témoin n° 8 (sérum recueilli après sa mort)	++	++	++	++	++	++	0
N° 11, préparé comme le cobaye n° 9, par 3 injections de germes retardés.	++	++	++	++	+	0	0

L'étude des « cultures retardées » ouvre donc des perspectives nouvelles sur la physiologie microbienne. Elle met notamment en évidence l'influence incontestable de l'âge des germes, dont il n'est peut-être pas encore toujours suffisamment tenu compte.

BIBLIOGRAPHIE

- BONÉT-MAURY (P.) et PÉRAULT (R.). Ces *Annales*, 1945, **71**, 495 ; 1946, **72**, 135 et 496.
 NITTI (F.), BOYER (F.) et FAGUET (M.). Ces *Annales*, 1946, **72**, 687.
 WAHL (R.), NITTI (F.) et FAGUET (M.). Ces *Annales*, 1946, **72**, 290.
 RÉGNIER, M^{lle} LAMBIN et JUND. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **128**, 742 et 744.
 KOSSOVITCH. *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 823.
 WATROUS. *J. infect. Dis.*, 1937, **60**, 47.
 LASSEUR. *Tr. Lab. Nancy*, 1928, **1**, 35.
 SHEARER. *J. Hyg.*, 1922, **21**, 77.
 SEIGNEURIN (R.). *C. R. Soc. Biol.*, 1938, **129**, 135 ; 1939, **130**, 701 ; **131**, 682 ; ces *Annales*, 1947, **73**, 79.
 GUILLAUMIE (M.). Ces *Annales* 1944, **70**, 86.

SUR UNE DÉMONSTRATION PAR VOIE BIOLOGIQUE DE L'EXISTENCE DU MAGNÉSIUM ET DU POTASSIUM DANS L'EAU DE PLUIE (1)

par GABRIEL BERTRAND.

J'ai montré que l'eau de pluie de la région parisienne contient, parmi d'autres substances, des sels de magnésium et de potassium. Il s'agit de quantités fort petites de ces sels et j'ai dû opérer en m'entourant de précautions très particulières pour m'assurer de leur présence et pouvoir évaluer leurs proportions (2).

Etant donné l'intérêt qui s'attache aux résultats obtenus, j'ai pensé qu'il ne serait pas inutile de rechercher une autre preuve que celle de caractère physico-chimique dont je me suis servi et j'ai tenté d'en trouver une dans le domaine biologique, domaine où les faits témoignent parfois d'une grande sensibilité et d'une grande précision.

De l'eau de pluie a été recueillie sur une terrasse de l'Institut Pasteur à l'aide d'un entonnoir en quartz fondu de 7,5 cm. d'ouverture, reposant sur un matras cylindro-conique de 750 cm³ également en quartz fondu. Après éclaircissement complet du liquide par le repos, plusieurs fractions d'une dizaine de centimètres cubes furent décantées directement dans autant de tubes à essai en quartz fondu ; l'ouverture de ceux-ci fut ensuite garnie d'un tampon d'ouate hydrophile et d'un capuchon de papier à filtre. En même temps que les tubes de cette série P (à eau de pluie) fut constituée une série D de tubes en tout point semblables aux précédents, mais avec de l'eau pure (redistillée sous vide dans un appareil de verre) au lieu d'eau de pluie. A l'aide d'un fil de platine, chacun des tubes fut alorsensemencé avec une particule d'algues vertes microscopiques, obtenues spontanément au cours d'expériences antérieures.

Tout le matériel employé avait été nettoyé avec le plus grand soin, à l'acide chlorhydrique tiède, à l'acide nitrique bouillant,

(1) Un extrait de ce mémoire a paru dans les *C. R. Acad. Sci.*, 1947, 225, 169 (et *Erratum*, *ibid.*, p. 340).

(2) Ces *Annales*, 1946, 72, 621, où l'on trouvera l'indication des mémoires antérieurs.

puis à l'eau pure ; enfin séché à l'abri des poussières, après enveloppement dans du papier à filtre Berzélius.

Des tubes appartenant aux deux séries furent placés sur une table du laboratoire à la lumière diffuse, d'autres près d'une fenêtre située à l'ouest d'où ils pouvaient recevoir la lumière vive du soleil durant l'après-midi. J'ai reconnu qu'à la condition de préserver les tubes d'une action solaire, et surtout calorifique, trop intense, les progrès des cultures avaient lieu avec une vitesse très voisine dans tous les tubes P à eau de pluie, et n'avaient aucunement lieu dans les tubes D à eau distillée. Dans les tubes P, les algues ont donné, après quelques semaines, des cultures du volume d'une tête d'épingle et se sont développées assez dans les deux à trois mois suivants pour former, au fond des tubes, après agitation et dépôt, une petite masse lenticulaire atteignant environ un demi centimètre de diamètre. Plus tard, le progrès est devenu moins sensible. Dans les tubes D, où l'ensemencement avait cependant été renouvelé une et deux fois, il n'y a jamais eu de développement des particules d'algues introduites. Ces particules ne se retrouvaient même plus que réduites et complètement décolorées.

Avant de tirer d'un résultat aussi net la conclusion qui paraissait s'imposer, je me suis demandé si l'eau des tubes D, employée comme eau pure, ne renfermait pas quelque substance antibiotique en quantité suffisante pour empoisonner les germes ensemencés — ou s'il ne s'agissait vraiment que de l'absence des substances nutritives dans cette eau distillée.

J'ai recommencé de nouveaux essais en ajoutant aux séries de tubes P et D, une troisième série formée de tubes de quartz contenant la même eau pure que ceux de la série D, mais à laquelle j'ai ajouté une très petite quantité de cendres de levure, d'un ordre de grandeur voisin de celui des substances dissoutes dans l'eau de pluie.

J'ai pu observer alors qu'un seul ensemencement suffisait pour donner des colonies aussi bien dans les tubes C que dans les tubes P, tandis qu'il n'y avait toujours aucune culture dans les tubes D. Après quelques tâtonnements quant à la quantité de cendres de levure à ajouter, les cultures étaient très voisines d'aspect et de dimension dans les séries P et C. Ce n'est donc pas à la présence d'une substance antibiotique dans l'eau pure employée qu'est due l'absence de développement des algues ensemencées, c'est au défaut de substances nutritives et, notamment, de magnésium et de potassium dont, par suite, l'existence dans l'eau de pluie est rendue évidente.

Ayant entrevu, d'après ces essais, la possibilité de réaliser, grâce au matériel dont je disposais, une expérience fournissant une récolte assez importante pour permettre la détermination qualitative et, probablement même, quantitative du magnésium et

du potassium qui devaient s'y trouver, j'ai préparé trois séries de matras cylindro-coniques de quartz fondu de 750 cm³ de capacité (3), composées de la manière suivante :

1° Une série MP de trois matras contenant chacun, dans sa portion cylindrique, 275 cm³ d'eau de pluie ;

2° Une série MD de trois matras semblables aux précédents, mais renfermant de l'eau pure au lieu d'eau de pluie ;

3° Une série MC aussi de trois matras, garnis d'eau pure, mais dans chacun desquels ont été ajoutées les cendres de 100 mg. de levure sèche (4).

Les neuf matras ont été ensemencés, munis d'un tampon d'ouate et d'un capuchon de papier, puis exposés à la lumière au voisinage d'une fenêtre dont on ne les éloignait que lorsque la lumière solaire était trop vive.

Les premiers jours on n'a pas aperçu de développement des particules végétales ensemencées : celles-ci restaient flottantes ou comme suspendues sous la surface du liquide et l'on éprouvait quelque peine à les retrouver, à cause de leurs faibles dimensions. Mais un peu plus tard, il s'est formé autour de chacune d'elles, dans les matras MP et MC, un très léger voile de couleur verte, perceptible quand on regardait presque horizontalement la surface du liquide. Dès lors les progrès des cultures dans l'eau de pluie et dans l'eau distillée additionnée de cendres de levure sont devenus plus manifestes : les voiles ont gagné toute la surface, se sont épaissis au point d'être immédiatement reconnaissables ; quelques colonies ont en outre gagné la paroi verticale et le fond du matras. Peu à peu la masse de matière végétale a continué d'augmenter.

Dans les matras à eau distillée pure rien autre chose, au contraire, que la dégénérescence des cellules ensemencées, comme dans les tubes D, n'a été observable.

L'eau évaporée a été remplacée de temps en temps, tous les six mois à un an par une quantité correspondante de liquide de la même nature que celle des matras. On s'est guidé pour les nouvelles additions de cendres de levure dans les matras MC sur l'aspect que les cultures avaient dans ces derniers par rapport à celles des

(3) Qui m'avaient déjà permis de découvrir, en 1912, l'extraordinaire sensibilité de l'*Aspergillus niger* vis-à-vis du manganèse. (Ces *Annales*, 1912, 26, 767.) Je devais ces matras à la complaisance et à l'habileté d'Heraeus, qui les avait fabriqués lui-même à mon intention.

(4) La solution de cendres de levure a été préparée en incinérant 4,847 g. de levure sèche au four à moufle de silice, chauffé électriquement à la température du rouge sombre, et ajoutant aux cendres refroidies juste assez d'acide nitrique décimal (1,3 à 1,4 cm³) pour atteindre une légère acidification à l'hélianthine. La solution fut alors portée dans une fiole au volume de 48,5 cm³ dont 1 cm³ correspondait à 0,100 g. de levure sèche et à 0,00614 g. de cendres.

matras à eau de pluie, n'ajoutant que les quantités qui paraissaient nécessaires pour obtenir, au moins approximativement, des récoltes égales dans les deux séries. C'est ainsi qu'on a introduit successivement, par quart de centimètre cube, un total de solution titrée de cendres de levure, équivalant à 0,300 g. de levure sèche et à 0,0184 g. de cendres. A trois ou quatre reprises on a profité de cette opération pour réensemencer les matras à eau pure avec des particules d'algues provenant de l'un des matras à eau de pluie. Comme dans les expériences en tubes, il n'y a jamais eu de multiplication, mais seulement décoloration et dégénérescence des semences.

Lorsque l'état de développement des cultures a été jugé suffisant, on a terminé l'expérience (5). On avait mis alors à la disposition des algues environ 1 litre d'eau par matras (exactement 1.092 g.). L'évaporation de plus de 600 cm³ par chacun de ces récipients, dont le col n'avait que 30 à 35 millimètres de diamètre et portait un tampon de coton et, par-dessus, un capuchon de papier à filtre, a été très lente, de sorte que l'expérience a duré longtemps : un peu plus de cinq années.

Le contenu des trois matras de chaque série a été filtré, sous légère dépression, à travers deux rondelles de papier Berzélius lavées, séchées et tarées. Les deux rondelles étaient superposées sur le fond perforé d'un entonnoir de porcelaine de Büchner ; on s'est servi à plusieurs reprises d'une partie du liquide filtré pour entraîner la totalité du dépôt des matras ; on a lavé très rapidement ce dépôt par déplacement du liquide de culture retenu par capillarité avec quelques centimètres cubes d'eau pure. Les deux rondelles ont été alors séparées et essorées par contact avec du papier Berzélius. En les pesant à cet état, où elles retenaient approximativement la même quantité d'eau, on a eu, par différence entre les deux rondelles, une idée du poids des récoltes fraîches. On a trouvé environ 1,5 g. : 1,7 g. pour la récolte en eau de pluie et 1,4 g. pour celle en solution de cendres de levure. On n'a pas pesé le faible résidu contenu dans l'eau distillée, son poids étant très inférieur à l'erreur possible de la pesée.

Les rondelles portant les récoltes ont ensuite été séchées à la température de 105°, à l'étuve électrique, en se servant d'un tube à bouchage de verre pour les pesées. On a obtenu de cette manière :

Matras MP (eau de pluie).	0,358 g.
Matras MD (eau distillée).	< 0,001 g.
Matras MC (solution de cendres)	0,303 g.

poids en accord avec l'aspect des cultures directement observé.

(5) Elle avait été commencée trois ans plus tôt, mais à cause de la guerre, il avait fallu l'interrompre.

La récolte des matras MP a été ensuite analysée suivant la méthode et avec les précautions décrites antérieurement pour l'analyse des résidus obtenus par évaporation des eaux de pluie (6). Ce qui a donné :

Cendres	0,0106 g.
SiO ₂	0,0036
Oxydes d'Al + Fe (inclus P ₂ O ₅)	0,0010
Ca (sulfate pesé : 0,0011 g.)	0,00032
Mg (pyrophosphate pesé : 0,0013 g.)	0,00029
K (chloroplatinate pesé : 0,0064 g.)	0,00103

L'ensemble des résultats exposés dans ce mémoire démontre, d'une manière nouvelle et aussi rigoureuse que possible, la présence de sels de magnésium et de potassium dans l'eau de pluie. Ils apportent, en outre, la preuve que, même à la très faible concentration à laquelle existent les substances dissoutes dans l'eau de pluie de la région parisienne, ces substances sont aptes à concourir au développement de la matière végétale.

(6) Voir principalement pour le magnésium : *Ann. agr.*, 1943, **13**, 109 ou ces *Annales*, 1943, **69**, 294 (et *Errata, ibid.*, 1944, **70**, 234, au renvoi), et pour le potassium : le mémoire cité en (1).

LES VACCINATIONS ANTIRABIKES A L'INSTITUT PASTEUR EN 1946

par J. VIEUCHANGE et Ch. VIALAT.

Ce rapport, établi suivant le plan fixé par la Conférence internationale de la Rage, concerne l'année 1946.

1° *Personnes traitées.* 530 personnes se sont présentées à la consultation du Service des Vaccinations antirabiques. Chez 228 le traitement a été jugé nécessaire.

2° *Méthode de traitement.* La méthode employée est la méthode pasteurienne déjà décrite dans le rapport de 1941 (1).

(Ajoutons que le virus fixe actuellement utilisé représentait, le 31 décembre 1946, le 1.779^e passage de la souche employée lors de la création du Service des Vaccinations antirabiques, rue d'Ulm.)

3° *Répartition des personnes traitées d'après le territoire sur lequel elles ont été mordues :*

France.	217
Afrique du Nord.	4
Allemagne occupée.	7

4° *Répartition des personnes traitées suivant l'animal mordeur :*

Chiens de propriétaires connus	81
Chiens errants	71
Chats de propriétaires connus	37
Chats errants	9
Rats	29
Lapin	1

5° *Répartition des personnes traitées d'après les preuves de rage chez l'animal mordeur :*

Catégorie A. — La rage de l'animal mordeur a été constatée par examen histologique ou par le développement de la maladie chez les animaux inoculés avec le bulbe.

Catégorie B. — La rage de l'animal mordeur a été constatée par un examen vétérinaire.

Catégorie C. — L'animal mordeur est suspect de rage.

Catégorie A.	1
Catégorie B.	1
Catégorie C.	226

Les névraxes de 76 animaux mordeurs ont été examinés par le Service des Vaccinations antirabiques. Six fois les commémoro-

(1) L. CRUVEILHIER et Ch. VIALAT, ces *Annales*, juin 1941, 66, 483.

ratifs de la morsure de l'animal et le résultat de l'examen histologique du système nerveux nous ont autorisés à arrêter le traitement chez les personnes mordues. Les principes généraux qui ont dicté cette décision ont été rappelés dans un rapport antérieur (2).

6° Répartition des personnes traitées d'après les caractères de la morsure :

Profondes	193
Superficielles	35

7° Répartition des personnes traitées suivant que les vêtements ont été interposés ou non :

Peau nue	161
Vêtements interposés	67

8° Répartition des personnes traitées d'après le siège de la morsure :

Tête	21
Membres supérieurs	139
Tronc	4
Membres inférieurs	67

9° Répartition des personnes traitées d'après le nombre de jours écoulés entre la morsure et le traitement :

0 à 4 jours	108
5 à 7 jours	50
8 à 14 jours	25
15 à 21 jours	28
Plus de 21 jours	17

10° Autres renseignements :

Le tableau récapitulatif des résultats généraux des vaccinations depuis l'origine, jusqu'en 1940, a été publié dans le rapport de 1941.

Répartition par départements des personnes traitées à l'Institut Pasteur.

Aisne	2	Manche	2
Aube	6	Morbihan	1
Calvados	3	Moselle	1
Cantal	5	Oise	4
Cher	1	Orne	1
Corse	1	Puy-de-Dôme	6
Côtes-du-Nord	2	Saône (Haute-)	5
Eure-et-Loir	2	Savoie	1
Finistère	4	Seine { Paris	75
Garonne (Haute-)	1	{ Banlieue	47
Ille-et-Vilaine	7	Seine-Inférieure	3
Indre	3	Seine-et-Marne	5
Loir-et-Cher	1	Seine-et-Oise	24
Loire-Inférieure	2	Somme	2
Lot-et-Garonne	1	Vienne	1
Maine-et-Loire	1		

(2) R. BÉQUIGNON et Ch. VIALAT, ces *Annales*, novembre-décembre 1943, 69, 372.

11° *Mesures prises en vue de suivre l'évolution des cas traités pendant six mois au maximum :*

Les médecins sont priés de nous tenir au courant des accidents qui pourraient se produire pendant les six mois qui suivent le traitement.

12° *Accidents paralytiques :* Néant.

13° *Décès :* Néant.

La statistique pour 1946 est donc ainsi établie :

Personnes traitées	228
Mort.	0

RELATIONS IMMUNOLOGIQUES ENTRE LES GONADOTROPHINES CHORIALES HUMAINES ET LES SUBSTANCES SPÉCIFIQUES DE GROUPES SANGUINS

par A. BUSSARD et A. EYQUEM (*)

(*Institut Pasteur.*)

Les gonadotrophines choriales humaines, éliminées dans l'urine au cours de la grossesse, sont des glycoprotéines, de poids moléculaire voisin de 100.000, d'après Lundgren et coll. [41] et qui contiennent des unités trisaccharidiques comportant 2 molécules de galactose pour une molécule d'hexose-amine avec un groupe acétylé (Gurin [7]). Bien qu'on ne sache pas encore si l'activité hormonale est liée à ces groupements glucidiques (Gurin et coll. [8], Friedrich [5], ceux-ci semblent spécifiques des gonadotrophines.

La présence de sucres caractérisables a conduit certains auteurs à rechercher une méthode chimique de dosage des prolans urinaires. Cependant, Rimington (communication orale), qui a mis au point une technique colorimétrique, fut systématiquement gêné par des réactions positives non spécifiques, celles-ci étant liées au groupe sanguin des sujets étudiés. Les urines de sujets du groupe A donnaient, comme les urines de gestation, la réaction colorée caractéristique des sucres par suite de l'élimination urinaire de la substance spécifique du groupe sanguin. Cet auteur nous a donc suggéré l'idée de comparer la spécificité immunologique des gonadotrophines choriales à celle des substances spécifiques de groupes sanguins.

Dans un travail sur les sérums antigonadotropes, l'un de nous (Bussard et Grabar [2]) avait constaté des réactions non spécifiques de précipitation. Nous avons pensé que ces phénomènes pouvaient s'expliquer par des analogies antigéniques entre les substances spécifiques de groupes et les gonadotrophines choriales. En effet, la structure chimique responsable de la spécificité des substances de groupes sanguins ne semble pas très différente de celle des hormones gonadotropes. D'après Landsteiner [10], la

(*) *Société Française de Microbiologie*, séance du 3 juillet 1947.

substance A purifiée, extraite de différents produits humains ou animaux, est constituée de galactose et d'acétyl hexosamine en quantité équimoléculaire, la partie hydrate de carbone comprenant 75 p. 100 de la préparation, le reste étant formé par des acides aminés, la molécule ayant un poids de 17.000.

TECHNIQUE ET MATÉRIEL.

Antigènes. — Les gonadotrophines choriales employées ont été : 1° Des préparations commerciales [Pregnyl (activité environ 50 UI par milligramme), Ciba 5 (750 UI par milligramme)] extraites d'urines de nombreuses femmes enceintes ; 2° Une préparation personnelle d'urine de femme enceinte du groupe O (PU.O) [extraction alcoolique, activité voisine de 500 UI par milligramme].

Les antigènes de groupes sanguins ont été : soit étudiés avec les globules rouges eux-mêmes (réactions d'agglutination), soit avec des extraits d'urine des sujets excréteurs (technique de Sandor) [4].

Antisérums. — Les sérums antigonadotropes des lapins ont été obtenus par des immunisations de un à trois mois avec des solutions hormonales, pII = 7, contenant en suspension de l'albumine, injectées par voie intraveineuse. Les doses hormonales administrées étaient croissantes pendant les trois premières semaines ; après une semaine de repos on prélève le sang par ponction cardiaque. Les doses totales administrées, pour les différents antisérums étudiés, ont été les suivantes :

Pour VIII (mélange de sérums de lapins anti-Pregnyl) trois mois immunisation, au total 4.000 UI, (84 mg). IX (mélange de sérums de lapins anti-Ciba) trois mois immunisation, au total 3.000 UI (3,6 mg). A 60, sérum lapin anti-PU.O (un mois immunisation 1,2 mg).

Les sérums anti-globulaires utilisés sont des sérums de lapins immunisés contre des globules rouges humains des différents groupes A, B et O.

La technique de l'immunisation est la suivante : les lapins reçoivent en tout douze injections d'une suspension à 30 p. 100 de globules humains lavés, recueillis dans une solution anticoagulante et isotonique. La période d'immunisation dure un mois. On pratique une première série de cinq injections intraveineuses toutes les quarante-huit heures, et après un repos de huit jours, une série de sept injections toutes les vingt-quatre heures, la première et la cinquième intrapéritonéales de 3 cm³, les autres intraveineuses de 1 cm³. On saigne l'animal à la carotide, si le titrage préalable donne un résultat satisfaisant, six à sept jours après la dernière injection.

Réaction antisérum-antigène in vitro. — Les réactions de précipitation ont été faites avec le test du disque (ring test) (essais qualitatifs) à 20°, temps maximum de lecture : cinq heures ; ou bien, pour les essais semi-quantitatifs par mélange et séjour à la glacière à + 5° pendant quarante-huit heures.

Le titrage de l'activité agglutinante des sérums est réalisé en mettant en présence 0,2 cm³ de sérum inactivé (30 minutes à 56°) en dilution croissante dans de l'eau physiologique avec 0,1 cm³ de dilution de globules rouges à 2,5 p. 100.

Le dernier tube où on constate une légère agglutination indique la limite d'activité agglutinante du sérum.

Action physiologique des antisérums. — Le test d'activité gonadotrope choisi a été la variation du poids de l'utérus de la rate impubère (âgée de vingt et un à vingt-cinq jours au début de l'expérience). Les animaux n'étaient malheureusement pas d'une lignée pure contrôlée, mais constituaient cependant une population stable (provenance : Commeny) ainsi que nous l'avons vérifié biométriquement.

Nous avons noté le coefficient :

$$\frac{\text{poids frais de l'utérus (en mg.)}}{\text{poids de l'animal (en g.)}} \times 100$$

qui donne, en première

approximation, un élément plus valable que le poids de l'utérus tel quel (le poids des animaux, le jour du sacrifice pouvant varier de 30 à 50 p. 100). Bien que constituant des tests moins sensibles, le poids de l'ovaire ramené à 100 g. d'animal, et l'ouverture du vagin, ont été notés. (Pour autres détails techniques, voir [1].)

La variance a été calculée avec l'écart moyen type

$$\left(\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}} \right).$$

L'activité antigonadotrope a été mesurée *in vivo*, non par mélange préalable de l'antisérum et de l'antigène (pour éviter un effet progonadotrope perturbateur par le sérum) (Simonnet et Michel [14]), mais par injections sous-cutanées séparées, l'antisérum étant injecté sous le ventre du côté droit, la solution hormonale administrée dans les mêmes conditions, du côté gauche, une heure plus tard.

Résultats expérimentaux.

I. — ACTIVITÉ ANTIGONADOTROPE DES SÉRUMS DE LAPINS ANTI-SUBSTANCES SPÉCIFIQUES DE GROUPES SANGUINS.

A. *Réactions in vitro.* — *Essais qualitatifs* réalisés par la méthode du disque (ring test) : 0,1 cm³ de sérum et 0,1 cm³ de solution physiologique de l'antigène étant superposés, on obtient les résultats suivants (tableau I).

TABLEAU I. — Précipitation de différentes hormones par des sérums anti-substances spécifiques de groupes sanguins (Ring-tests).

ANTIGÈNES ANTISÉRUMS	EAU physiologique	P.U.O	PREGNYL	PREGNYL purifié	ANTERON (hormone sérique de jument)
Sérum lapin normal.	—	—	—	—	—
Sérum lapin anti-ON, titre 1/2.000°.	—	—	—	—	—
Sérum lapin anti-A, titre 1/4.000°.	—	+	—	+	+
Sérum lapin anti-B, titre 1/4.000°.	—	—	—	—	—

Toutes ces réactions ont été répétées.

Ainsi, seul le sérum de lapin anti-A (tableau I) présente une activité précipitante vis-à-vis des gonadotrophines, même celles de la jument (Anteron). Il y a cependant une exception, en ce qui concerne le Pregnyl qui ne précipite pas avec le sérum anti-A, bien que ce produit contienne probablement des traces d'antigène A (étant donné qu'il provient d'un mélange d'urines de nombreux sujets); une concentration insuffisante est peut-être à invoquer.

La précipitation de l'hormone PU extraite d'un mélange d'urines de femmes enceintes appartenant au groupe O et, par conséquent, n'éliminant pas de substances spécifiques du groupe A, est le fait à retenir de cette série de réactions.

L'analyse semi-quantitative, effectuée avec le sérum de lapin anti-A et l'hormone PU.O, indique une forte activité précipitante, puisque la zone d'équivalence est située entre 2 et 3 mg. de PU.O pour 1 cm³ de sérum.

TABLEAU II. — Dosage semi-quantitatif de l'activité anti-PU.O du sérum de lapin anti-A.

QUANTITÉ de PU. O en milligrammes pour 1 cm ³ de sérum	0,2	0,3	0,4	1	2	3	4
Surnageant .	Excès d'antisérum (reprécipité avec l'antigène).			Equi- valence.		Excès d'antigène (préci- pité avec le sérum).	

Modification de l'activité agglutinante du sérum de lapin anti-globules rouges A après épuisement de l'activité antigonadotrope.

Dans le but de vérifier si on se trouve en présence d'une réaction croisée, et dans quelle mesure les anticorps sériques précipitant les gonadotrophines choriales sont liés aux agglutinines anti-A, nous avons épuisé quatre fractions de même volume de sérum anti-A, par respectivement quatre doses de PU.O. Les résultats sont les suivants :

TABLEAU III.

SÉRUM ANTI-A dilué non adsorbé	TITRAGE VIS-A-VIS DES GLOBULES ROUGES		
	A 1/1.024	B 1/256	O 1/128
Adsorbé par :			
0,2 mg. de PU.O.	1/256	1/128	1/64
0,3 mg.	1/128	1/128	1/64
2 mg.	1/128	1/128	1/64
3 mg.	1/64	1/128	1/32-1/64

Ces résultats témoignent d'une diminution déjà sensible de l'activité agglutinante anti-A après épuisement.

B. *Activité in vivo*. — L'hormone utilisée a été le Pregnyl, dont l'activité était bien connue de nous (50 UI/mg.). La dose totale généralement employée par nous était de 0,1 mg. par rate, répartie en quatre injections quotidiennes, l'animal étant sacrifié quarante-huit heures après la dernière injection.

Les résultats ont été les suivants (tableau IV) : le sérum humain normal, les sérums de lapins anti-ovalbumine, anti-groupe O ont une activité protectrice négligeable, en tous cas inférieure à 5 UI pour 1 cm³. Par contre, le sérum de lapin anti-A présente une activité antigonadotrope importante, comprise entre 50 et 100 UI par centimètre cube, qui correspond aux valeurs moyennes des sérums de lapins immunisés par l'hormone gonadotrope pendant un mois (Pregnyl 4.000 UI en tout). Nous devons signaler qu'une seule fois nous avons trouvé, au cours de nos expériences, un lapin dont le sérum était spontanément antigonadotrope (activité > 5 UI par centimètre cube), mais son activité n'était pas aussi importante. Guercio et Cazola [6] ont signalé un cas semblable.

Ainsi, il apparaît que le sérum de lapin anti-A est spécifiquement antigonadotrope, les expériences physiologiques établissant formellement, à notre avis, cette spécificité.

Le cas du sérum anti-B est particulier, son action étant limitée à l'ovaire.

TABLEAU IV. — Activité antagonadotrope des sérums antigroupes sanguins, chez la Rate impubère.

HORMONE injectée	SÉRUM	NOMBRE D'ANIMAUX	RÉACTIONS		VAGIN (ouverture en p. 100)	ACTIVITÉ antigonadotrope des sérums (unités 1 neutralisées par centimètre cube)
			Utérus Ku	Ovaires Ko		
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0	5	285 ± 52	63 ± 16	100	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	2 cm ³ sérum humain normal.	5	247 ± 92	52 ± 20	100	< 5 U.
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1 cm ³ sérum lapin anti-ovalbumine.	8	285 ± 78	43 ± 5	100	< 5 U.
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1 cm ³ sérum lapin anti-A.	7	53 ± 3	41 ± 2	0	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0,1 cm ³ sérum lapin anti-A.	9	55,5 ± 2	42 ± 2,4	0	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0,05 cm ³ sérum lapin anti-A.	7	331 ± 126	56 ± 7,6	100	50 U. < 1 cm ³ < 100 × U.
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0,025 cm ³ sérum lapin anti-A.	7	288 ± 74	48,3 ± 6,2	70	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1 cm ³ sérum lapin anti-B.	6	190 ± 46,5	40 ± 8	100	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0,1 cm ³ sérum lapin anti-B.	8	263 ± 72	45,4 ± 8,2	100	< 5 U.
0,1 mg. Pregnyl. (5 U.I.).	1 cm ³ sérum lapin anti-O.	7	249 ± 95	82,6 ± 26	100	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0,1 cm ³ sérum lapin anti-O.	7	326 ± 54	60,1 ± 9,1	100	< 5 U.

II. — ACTIVITÉ AGGLUTINANTE ET PRÉCIPITANTE DES SÉRUMS ANTIGONADOTROPES VIS-A-VIS DES SUBSTANCES SPÉCIFIQUES DE GROUPES SANGUINS.

A. Réactions in vitro.

1° Nous avons étudié l'activité agglutinante des sérums antagonadotropes vis-à-vis des globules rouges des différents A, B, O, (avant et après immunisation).

Nous avons obtenu les résultats suivants : (tableau V).

Nous constatons que l'immunisation de lapins par le P.U.O n'amène pas de modification du titre des agglutinines anti-A, B ou O ; l'immunisation par le Ciba 5, produit provenant d'un mélange d'urines de nombreux individus, contenant donc une

TABLEAU V.

		TITRE vis-à-vis de G. R. A	TITRE vis-à-vis de G. R. B	TITRE vis-à-vis de G. R. O
Anti-PU.O	Lapins A 100 :			
	Avant immunisation	1/8	1/8	1/8
	Après immunisation	1/8	1/8	1/8
Anti-PU.O	Lapin A G O. Après immunisation.	1/32	1/32	1/32
	Lapin A 54 :			
	Avant immunisation	1/8	1/8	1/8
Anti-Ciba	Après immunisation	1/8	1/8	1/8
	Lapin A 77 :			
	Avant immunisation	1/2	1	1
Anti-Pregnyl	Après immunisation	1/8	1/2	1/2
	IX. Après immunisation	1/256	1/128	1/128
	VIII. Après immunisation	1/32	1/32	1/32

certaine proportion de substances A élève le titre de l'agglutinine anti-A, mais cette modification ne peut être attribuée à l'hormone gonadotrope.

2° Les expériences de précipitation réalisées avec des solutions de substances spécifiques à concentration connue n'ont pas permis d'obtenir des résultats spécifiques. Le sérum de lapin normal précipite indistinctement les extraits urinaires utilisés dans les mêmes conditions que le sérum de lapin antigonadotrope.

Baisse de l'activité précipitante antigonadotrope des sérums antigonadotropes après épuisement par des antigènes de groupes sanguins.

Trois fractions de même volume du sérum IX sont épuisées par des globules rouges lavés de sujets de groupes A, B, O, puis par du sérum humain normal $\alpha\beta$ (chaque fraction étant additionnée de 50 p. 100 de sérum humain et laissée quarante-huit heures à la glacière).

Après centrifugation et décantation, on obtient trois liquides dont l'activité précipitante est testée vis-à-vis du Ciba 5 par analyse semi-quantitative, des quantités croissantes de Ciba 5 étant ajoutées au sérum (pour réaliser une concentration de 0,01. 0,025, 0,05 mg. de Ciba 5 par centimètre cube de sérum IX). Le contrôle est réalisé par du sérum IX' non épuisé, (c'est-à-dire

sérum IX + 50 p. 100 de sérum humain), les mélanges sont laissés à + 5° pendant quarante-huit heures, centrifugés, et les surnageants sont soumis au test du disque, soit vis-à-vis de l'antigène Ciba 5 (0,1 mg./cm³), soit vis-à-vis du sérum.

Le sérum épuisé par des globules rouges A semble présenter une diminution de son activité précipitante anti-Ciba 5 en comparaison du sérum non épuisé. Les sérums épuisés par les globules rouges B et O se comportent différemment : le premier précipite à la fois le sérum et l'antigène (ce qui pourrait indiquer l'existence de plusieurs antigènes distincts) et le second présente une zone d'équivalence pour des quantités d'antigènes plus élevées que celles exigées pour le sérum IX seul. Bien que ces résultats soient encore difficilement interprétables, il apparaît significatif que l'épuisement du sérum IX' par des globules rouges A diminue son activité précipitante : ceci confirmerait l'existence d'une réaction partiellement croisée entre les anticorps antigonadotropes et l'antigène A.

Par ailleurs, les sérums antigonadotropes, épuisés par le sérum humain normal et par les antigènes de groupes sanguins possèdent encore des anticorps précipitant les hormones gonadotropes (Pregnyl ou Ciba 5) ainsi que nous l'ont montré les tests du disque.

TABLEAU VI. — **Activité précipitante antigonadotrope du sérum IX après épuisement par le sérum humain $\alpha\beta$ et par les antigènes A, B ou O.**

<div> <div>QUANTITÉ en milligramme de Ciba⁵ ajoutée pour 1 cm³ de sérum</div> <div>SURNAGEANT de IX' épuisé par</div> </div>		0,01	0,025	0,050
Non épuisé	+ sérum	0	+	+
	+ Ciba ⁵ .	Excès anticorps. +	Équivalence. 0	Excès antigène. 0
A	+ sérum	+	+	+
	+ Ciba ⁵ .	0	Excès antigène. 0	0
B	+ sérum	+	+	+
	+ Ciba ⁵ .	+	Plusieurs antigènes. +	+
O	+ sérum	0	0	0
	+ Ciba ⁵ .	Excès anticorps. 0	+	Équivalence. ±

C. Réactions *in vivo*. — Nous avons recherché si l'activité physiologique des sérums antigonadotropes, parfaitement spécifique de l'hormone elle-même, était modifiée par l'épuisement des sérums par les antigènes de groupes sanguins.

Les sérums IX, IX épuisé par des globules rouges A, IX épuisé par des globules rouges B, ont été dosés avec des dilutions croissantes de 10 à 80, du point de vue antigonadotrope. Les résultats reportés dans le tableau VI ne permettent pas de constater une modification notable d'activité entre les sérums IX épuisés par A ou B et le sérum IX non épuisé, dans la limite de précision fournie par les dilutions (qui varient de 100 p. 100 chaque fois). Dans ce cas, la réaction croisée réciproque : sérum anti PU-antigène A n'est pas visible.

TABLEAU VII. — **Activité antigonadotrope *in vivo* (Rate impubère) des sérums IX.**
IX épuisé par les globules rouges A, IX épuisé par les globules rouges B.

HORMONE injectée	SÉRUM	NOMBRE d'ani- maux	RÉACTIONS		VAGIN (ouverture en p. 100)	ACTIVITÉ antigonadotrope des sérums (U.I. neutralisés par centimètre cube
			Utérus Ku	Ovaires Ko		
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	0	6	200 \pm 27	57,8 \pm 7	100	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/20 cm ³ sérum IX	5	45,3 \pm 6	44 \pm 3,2	0	200 < 1 cm ³ < 400
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/40 cm ³ sérum IX	6	55,3 \pm 5	42 \pm 4,2	0	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/80 cm ³ sérum IX	5	400 \pm 150	59,4 \pm 10,5	60	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/10 cm ³ sérum IX épuisé par A.	6	52,2 \pm 6,9	46 \pm 4,2	0	200 < 1 cm ³ < 400
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/40 cm ³ sérum IX épuisé par A.	6	54,5 \pm 5,3	46,5 \pm 5,4	0	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/80 cm ³ sérum IX épuisé par A.	5	510 \pm 55	64 \pm 17	80	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/10 cm ³ sérum IX épuisé par B.	6	49,5 \pm 7	48,5 \pm 3,5	0	200 < 1 cm ³ < 400
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/40 cm ³ sérum IX épuisé par B.	7	51 \pm 4	45,5 \pm 5,3	0	
0,1 mg. Pregnyl (5 U.I.).	1/80 cm ³ sérum IX épuisé par B.	5	450 \pm 93	71 \pm 10,7	80	

DISCUSSION. — CONCLUSIONS.

La parenté entre les gonadotrophines choriales et les antigènes des groupes sanguins nous apparaît, du point de vue immu-

nologique, assez étroite. La preuve la plus convaincante, à nos yeux, est fournie par la constatation du pouvoir antigonadotrope du sérum anti-groupe A. On peut supposer, qu'au cours de ce processus, il y a inactivation spécifique du groupement hormonal.

On pourrait se demander pourquoi le sérum anti-O n'est pas anti-hormonal, malgré une certaine ressemblance chimique entre les antigènes O et A (Landsteiner [10], Morgan [13]). Ceci peut être dû au fait que le lapin élabore en majeure partie des anticorps anti-humains non inhibiteurs de l'hormone et une quantité trop faible d'anticorps anti-O. Mais la ressemblance chimique entre les deux antigènes n'est peut-être qu'assez grossière.

On doit noter la disjonction existant pour le sérum anti-B, entre son action sur l'utérus et son action sur l'ovaire : alors que l'utérus semble avoir réagi ainsi que le vagin, le poids de l'ovaire n'est pas modifié. En un mot, il y a réaction sécrétoire mais non plastique de l'ovaire.

Du point de vue immunologique, il nous faut remarquer que, si le sérum anti-A est nettement antigonadotrope, le sérum antigonadotrope est faiblement anti-A. On se trouve en présence d'une réaction croisée dissymétrique, les anticorps anti-A et anti-PU n'étant pas strictement analogues. Des faits semblables sont déjà connus en immunologie et peuvent être attribués à une différence de structure antigénique de la substance A et de la gonadotrophine.

Ce type de réaction présente une certaine analogie avec le phénomène signalé par Meyer et Morgan [12] au sujet de la parenté entre le bacille de Shiga et la substance A.

Une conséquence endocrinologique importante nous semble découler de l'activité antigonadotrope des sérums anti-A. En effet, si on admet que les anticorps anti-A sont spécifiquement dirigés contre les glucides du complexe A, on doit supposer que ce sont les groupements glucidiques de l'hormone gonadotrope qui sont bloqués au cours du processus étudié. Il est très probable que ces glucides font partie intégrante de la molécule et jouent un rôle dans son activité physiologique. Ceci confirmerait les résultats d'inactivation des gonadotrophines obtenues par action d'une amylase (Rimington [communication orale], Evans et Hauschildt [4]).

RÉSUMÉ.

Une comparaison immunologique entre des substances spécifiques de groupes sanguins et les gonadotrophines choriales humaines (PU) nous a permis de constater certains faits à retenir :

1° Nos sérums de lapin anti-groupe A possèdent une activité physiologique antigonadotrope chez la rate impubère ; le sérum anti-O n'a pas d'activité analogue, le sérum anti-B ne présente

qu'une activité antigonadotrope limitée à la réaction de l'ovaire.

2° Ces sérums anti-A précipitent spécifiquement les hormones chorales humaines, en particulier celles obtenues chez des sujets du groupe O, ainsi que l'hormone sérique de jument.

3° Le sérum antigonadotrophines chorales humaines ne présente qu'une activité faible, sinon nulle, vis-à-vis de la substance de groupe A (expériences de précipitation, d'agglutination et d'épuisement par les antigènes de groupes). Il s'agit donc d'une réaction croisée dissymétrique.

Nous remercions vivement M. Grabar, chef de Service à l'institut Pasteur, de nous avoir guidés au cours de ce travail. Nous remercions le professeur Meyer des laboratoires Ciba de nous avoir fourni certains des antigènes étudiés.

ADDENDUM. — Depuis la rédaction de cet article, nous avons eu l'occasion d'étudier l'activité d'un sérum anti-A, aimablement fourni par le Dr W. T. J. Morgan, que nous remercions vivement, sérum obtenu par inoculation au lapin du complexe substance A-protéine du bacille de Shiga. Nous n'avons pas constaté, avec l'échantillon examiné, d'effet antigonadotrope aussi important que celui rapporté plus haut. Nous poursuivons actuellement l'étude de sérums anti-A obtenus chez d'autres animaux.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BESSIS (M.) et SANDOR (G.). *C. R. Acad. Sci.*, 1947, **224**, 301.
- [2] BUSSARD (A.) et GRABAR (P.). *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1947, **29**, 195-211.
- [3] ERLICH (H.). *Wien. Klin. Wochenschr.*, 1934, **47**, 1323.
- [4] EVANS (J. S.) et HAUSCHILDT (J. D.). *J. Biol. Chem.*, 1942, **145**, 335-339.
- [5] FRIEDRICH (H.). *Med. u. Chem.*, 1942, **4**, 297-303.
- [6] GUERCIO (F.) et CAZZOLA (D.). *Arch. Fisiol.*, 1940, **40**, 473-491.
- [7] GURIN (S.). *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1942, **49**, 48-50.
- [8] GURIN (S.), BACHMAN et WILSON. *Science*, 1939, **89**, 62.
- [9] KABAT (E. A.), BENDICH (A.) et BEZER (A. E.). *J. exp. Med.*, 1946, **83**, 477-497.
- [10] LANDSTEINER (K.). *J. exp. Med.*, 1940, **71**, 551-562.
- [11] LUNDGREN (H. P.), GURIN (S.), BACHMAN et WILSON. *J. Biol. Chem.* 1942, **142**, 367-370.
- [12] MEYER (K.) et MORGAN (W. T. J.). *Brit. J. exp. Path.*, 1935, **16**, 476.
- [13] MORGAN (W. T. J.). *Brit. Med. Bull.*, 1944, **2**, 165.
- [14] SIMONNET (H.) et MICHEL (E.). *C. R. Soc. Biol.*, 1944, **138**, 960-961.

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE

(*Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, Paris, 15^e.*)

Séance du 2 octobre 1947.

Présidence de M. GASTINEL.

COMMUNIQUÉ

A la demande de l'« Unesco » et d'accord avec l'Union Internationale de Chimie, le Bureau International des Etalons Physico-Chimiques de Bruxelles a accepté la tâche de constituer une collection de produits chimiques purs de toute nature (métaux, alliages, produits minéraux et organiques, plastiques, substances d'intérêt biologique, etc.) dans le but de mettre de petites quantités de ces échantillons à la disposition des laboratoires et des chercheurs isolés de tous les pays, pour leur permettre de contrôler la nature ou la pureté de leurs propres échantillons ou pour tout autre travail de recherche.

Les frais généraux de conservation, de manipulation et de distribution des échantillons sont couverts par une subvention de l'« Unesco ». Mais pour constituer la collection, il a été décidé de lancer un appel aux laboratoires et aux chimistes qui auraient préparé de telles substances à l'état de pureté suffisante, leur demandant de bien vouloir en déposer des échantillons dans le nouveau centre ainsi créé dans l'intérêt commun de tous les hommes de science; chaque échantillon devrait être accompagné d'une notice succincte indiquant son mode de préparation et de purification et ses principales constantes. Toutefois, on est instamment prié de n'envoyer aucun échantillon à Bruxelles sans s'être au préalable concerté avec la direction du Bureau International des Etalons Physico-Chimiques.

Il est des cas où l'auteur d'une recherche originale tient à conserver par devers lui l'échantillon de la substance qu'il a préparée; il peut cependant, dans ce cas, rendre encore service à ses collègues, en nous faisant connaître la nature et les constantes de la substance en question, de manière à nous permettre de dresser un fichier indiquant où l'on pourrait éventuellement se la procurer.

Il est bien entendu que la nouvelle institution, d'un caractère purement scientifique, n'entend en aucune façon faire une concurrence quelconque à l'industrie chimique, et que les produits faciles à se procurer par achat ne sont pas de son ressort. Cependant, les laboratoires de recherche de la grande industrie chimique possèdent souvent des échantillons de substances rares, préparés pour leurs propres besoins, en quantités limitées, et qui ne figurent par conséquent pas dans les catalogues des firmes industrielles et commerciales; ces laboratoires pourraient rendre un grand service à la science, en consentant à prendre leur part dans la réalisation du présent projet.

Nous espérons que cet appel trouvera un accueil favorable dans les milieux scientifiques du monde entier, et qu'ainsi se manifesterà une nouvelle fois la solidarité internationale des hommes de science.

Pour des renseignements supplémentaires, prière de s'adresser à M. le Professeur J. Timmermans, Directeur du Bureau International des Etalons Physico-Chimiques, Université Libre de Bruxelles, 50, avenue Franklin-Roosevelt, Bruxelles, Belgique.

Octobre 1947.

COMMUNICATIONS

ÉTUDE DES CARACTÈRES BIOCHIMIQUES DE DEUX ESPÈCES DE *SPHEROPHORUS* : *SPH. GULOSUS* ET *SPH. MORTIFERUS*

par F. PATOCKA et J. LAPLANCHE.

Les deux souches dont nous donnons ici l'étude biochimique ont été isolées en Tchécoslovaquie, l'une, la souche « Zackova » dans un cas de septicémie mortelle consécutive à une appendicite gangréneuse sulfamido-résistante; l'autre, la souche « Prokop » dans un cas de colite ulcéreuse grave avec infiltration inflammatoire de la paroi intestinale.

En raison de leur morphologie très complexe : formes courtes et longues, filamenteuses, scalariformes, en saucisses, formes renflées, sphéroïdes, granulations métachromatiques, ces deux souches appartiennent au genre *Spherophorus*.

Par ses caractères physiologiques et culturaux, la première s'identifie à *Sph. gulosus* et l'autre à *Sph. mortiferus*, variété liquéfiant la gélatine, non indologène et non pathogène. Comme les auteurs qui ont décrit ces espèces n'ont pas fait connaître leurs caractères biochimiques, nous en avons fait l'étude suivante :

I. *Spherophorus gulosus* (Eggerth et Gagnon), Prévot, 1938 (1). — Cette espèce est peu réductrice : le rouge neutre et la phénosafranine ne sont pas virés. Sérophile au début, elle s'est lentement adaptée aux milieux habituels exempts de sérum, où elle produit des gaz légèrement fétides. Elle n'est pas protéolytique : les protéines coagulées (blanc d'œuf, sérum, fibrine, etc.) ne sont pas attaquées. Elle est glucidolytique, mais seuls le lévulose, le galactose, le saccharose, le lactose et l'amidon sont fermentés. Elle ne réduit pas les nitrates en nitrites. La fermentation du bouillon VF glucosé à 1 p. 100 a produit : NH_3 (0,013 g. p. 100) ; SH_2 ; indol ; traces d'amines volatiles, traces d'aldéhydes ; acétylméthyl-carbinol ; acidité volatile totale : 0,027 g. p. 100, consistant en un mélange d'acides formique et butyrique ; acide lactique.

II. *Spherophorus mortiferus* (Harris), Prévot, 1938 (2). — Cette espèce est peu réductrice : le rouge neutre et la phénosafranine ne sont pas réduits. Elle reste sérophile obligée après plusieurs mois. Elle est très gazogène et fétide. Elle liquéfie très lentement la gélatine et digère complètement le lait. Mais les protéines coagulées (blanc d'œuf, fibrine, sérum) ne sont pas attaquées. Elle est fortement glucidolytique : glucose, lévulose, maltose, saccharose, lactose, galactose, mannite, sorbite, glycérine et amidon sont fermentés. Elle ne réduit pas les nitrates en nitrites. La fermentation du bouillon VF glucosé produit : NH_3 ; 0,027 g. p. 100 cm^3 ; SH_2 ; pas d'indol ; traces d'amines volatiles ; aldéhydes ; acétyl-méthyl-carbinol ; acidité volatile : 0,077 g. p. 100 cm^3 , consistant en un mélange d'acides acétique et valériannique (10/1) ; acide lactique.

En résumé, il est important de connaître les propriétés biochimiques des diverses espèces de *Spherophorus*, car elles sont de nature à faciliter leur détermination.

(Institut Pasteur [Service des Anaérobies]
et Faculté de Médecine de Prague.)

RECHERCHES SUR LE VIRUS DE LA PESTE DES LAPINS

par T. L. WANG.

En 1941, J. Jansen (1) a décrit sous le nom de peste des lapins une maladie épidémique spontanée dans un élevage de lapins et entraînant une mortalité très élevée. L'absence de germes microbiens dans les organes, le fait que les filtrats sur Berkefeld étaient infectieux, indiquaient que l'on avait à faire vraisemblablement à un ultravirus. A ce titre, la maladie a été comprise par P. Lépine (2) dans les maladies à virus du lapin.

(1) *Manuel de Classification des Anaérobies*, Masson, édit., 180.

(2) *Ibid.*, 182.

(1) J. JANSEN, *Zentralbl. Bakt.*, 1941, **148**, 65.

(2) C. LEVADITI, P. LÉPINE et J. VERGE, *Les ultravirus des maladies animales*, Paris, 1943, 970.

Dans un travail récent, Jansen (3) a donné une étude détaillée de la maladie et attiré l'attention sur le curieux rapport que celle-ci présente avec le virus vaccinal. Grâce à l'obligeance de M. Jansen, à qui nous adressons nos remerciements, il nous a été possible d'étudier ce virus. Nous désirons rapporter ici nos premières constatations.

Les lapins inoculés par différentes voies (sous-cutanée, intraveineuse, intracérébrale, intramusculaire) succombent entre le cinquième et le neuvième jour suivant les cas. Ils présentent des symptômes généraux d'amaigrissement, de perte d'appétit, parfois de diarrhée. On observe vers le cinquième ou le sixième jour de l'inoculation, un exsudat nasal et conjonctival, très infectieux. Les animaux succombent avec une prostration généralisée.

Lorsque l'inoculation est faite par voie sous-cutanée, on note un œdème au point d'inoculation qui survient vers le quatrième jour et augmente les jours suivants.

Lorsque l'inoculation a lieu par voie intradermique ou par scarification cutanée, on note, à partir du quatrième jour, une induration de la région inoculée qui devient rouge et sèche, mais il n'y a pas formation de lésion pustuleuse locale, ni d'éruption à distance. Les lésions intradermiques sont caractérisées par la formation d'une papule indurée qui prend, du quatrième au cinquième jour, une teinte violacée mais qui ne s'ulcère pas et tend à régresser à mesure que les symptômes généraux se précisent.

Après inoculation à la cornée, on observe une kératite non suppurée et un exsudat conjonctival abondant.

Les lésions histologiques sont observées principalement dans la peau, au point d'inoculation, dans la rate et dans le foie.

Dans la peau, on note une certaine nécrose entourée d'œdème et d'infiltration par des polynucléaires, siégeant dans la région de l'épithélium où a été poussée l'injection. Les cellules épithéliales présentent des lésions cytologiques allant de la caryorexie à la nécrose. Quelques-unes renferment en outre des inclusions intranucléaires, arrondies, acidophiles, généralement uniques, du type herpétique. Dans la rate et le foie, les lésions se rencontrent quel qu'ait été le mode d'inoculation du virus. Le tissu splénique présente une hyperémie, des infiltrations à polynucléaires et une hyperplasie des follicules. Dans le foie, on observe des foyers d'hépatite avec infiltration à poly- et à mononucléaires souvent accompagnée au centre de nécrose des cellules hépatiques. A la périphérie, on rencontre des cellules épithélioïdes et une réaction du type conjonctif.

Dans ces deux organes, on remarque un certain nombre de cellules, cellules folliculaires dans la rate, cellules épithélioïdes dans le foie, renfermant des inclusions nucléaires acidophiles du même type que celles observées dans la peau. Ces lésions n'ont pas été rencontrées chez les animaux témoins que nous avons pu examiner. Il semble donc qu'elles soient de nature spécifique.

Nos expériences ont été entravées du fait d'une épidémie de cage de peste des lapins qui s'est déclenchée sur notre élevage, se propageant avec une grande rapidité qui traduit l'extrême contagiosité de la maladie, même expérimentale. En l'espace de quelques jours, la

(3) J. JANSEN, *Antonie van Leeuwenhoek*, 1946, 41, 139.

totalité de notre élevage a été infectée, mais alors que la mortalité est de 100 p. 100 chez les animaux infectés expérimentalement, elle n'atteint pas tout à fait ce chiffre chez ceux qui se contaminent par les voies naturelles, le taux de mortalité étant dans ce cas d'environ 80 à 90 p. 100. Nous avons observé à cette occasion que les animaux spontanément infectés n'ayant pas présenté de maladie apparente, offrent par la suite une solide résistance au virus d'inoculation. Chez de tels animaux, l'inoculation du virus par voie intradermique ou sous-cutanée, détermine au point d'inoculation une lésion indurée et congestive qui persiste pendant six jours puis disparaît. Il existe parfois entre le sixième et le neuvième jour, un léger exsudat nasal et conjonctival ; mais l'animal ne présente pas les symptômes généraux et survit.

De tels animaux éprouvés à nouveau avec des doses élevées de virus, entre le dixième et le vingt-troisième jour, se sont montrés totalement résistants.

En dehors du lapin, le cobaye fait une maladie analogue, avec présence d'inclusions herpétiques dans les cellules hépatiques ; la souris paraît présenter, de son côté, une sensibilité atténuée au virus. Comme l'a vu Jansen (4), lorsque ce dernier animal est inoculé par voie intracérébrale, il succombe en trois à cinq jours, alors que les souris inoculées par voie sous-cutanée résistent et sont trouvées ultérieurement résistantes à l'injection intracérébrale.

CONCLUSION. — Les essais pratiqués avec le virus de la peste des lapins de Jansen, confirment les observations de cet auteur sur la symptomatologie et les lésions déterminées chez le lapin.

Nos observations attirent en outre l'attention : 1° sur l'existence d'inclusions intranucléaires observées dans la peau, la rate et le foie et qui paraissent spécifiques ; 2° sur l'extrême contagiosité de la maladie qui oblige à des précautions rigoureuses d'isolement sous peine de voir décimer l'élevage de lapins, comme cela a été le cas dans nos expériences ; 3° sur la sensibilité relative de la souris au virus.

Les caractères physiques du virus, ainsi que ses éventuelles relations avec le virus variolo-vaccinal, restent à préciser dans des recherches ultérieures.

(Institut Pasteur, Service des Virus.)

La communication suivante paraît en *Mémoire* dans ce Numéro, p. 1173.

Les erreurs de mesure de la pénicillinémie, par H. VELU et M^{lle} D. CHABANAS.

ERRATUM

Ces *Annales*, 73, mémoire W. Schaefer, p. 975, fig. 1, 7^e ligne : *Au lieu de* : « avant la digestion », lire : « après la digestion ». — Avant Hac₁, lire : « Hac, courbe de la fraction acétique du protéide humain avant la digestion ».

(4) J. JANSEN, Communication personnelle à M. Lépine.

Annales de l'Institut Pasteur, t. 73, n° 12, 1947.

TABLE ANALYTIQUE

DU TOME 73

<i>Acide acétique</i> . Variation de l'— — du bois avec l'âge.	478
<i>Aérobie</i> . Voir <i>Oxygène</i> .	
<i>Aérobies</i> . Voir <i>Micro-organismes</i> .	
<i>Aérobiose</i> . Utilisation du glucose par le vibron cholérique en — forcée.	650
<i>Agglutinines Vi</i> . Voir <i>Bacilles d'Eberth</i> .	
<i>Alcaloïdes totaux</i> . Action des — — extraits des quinquinas de Madagascar sur <i>P. relictum</i> et <i>P. gallinaceum</i>	764
<i>Alcools</i> . Voir <i>Ethanal</i> .	
<i>Alexine</i> . Résistance au chauffage du chaînon moyen fixé sur les globules rouges sensibilisés.	379
<i>Aminoacides</i> . Détails d'application de la méthode microchromatographique des — de Consden, Gordon et Martin.	1053
<i>Anaérobies</i> . Bactéries — nouvelles ou mal connues	409
— isolés des boues méthanogènes	222
— Voir <i>Micro-organismes</i> .	
<i>Aneurine</i> . Action de l'— et de ses constituants sur deux souches de bacilles paratuberculeux.	1089
<i>Anhydride carbonique</i> . Rôle de l'— — dans la croissance microbienne.	323
<i>Anneau de culture</i> . Bactériophages et antiseptiques. Phénomène de l'— —	1072
<i>Anticorps</i> . Spécificité des anticorps antiprotéidiques des sérums antibacilles tuberculeux de type bovin lisse.	972
— Spécificité des — consécutifs à l'injection directe de molécules organiques de faible poids moléculaire	116
— Synergie des —	141
<i>Antigènes</i> . Voir <i>Immunosérum</i> .	
<i>Antileucocytaire</i> . Voir <i>Sérum antileucocytaire</i> .	
<i>Antiseptiques</i> . Bactériophages et —. Phénomène de l'anneau de culture	1072
<i>Antitoxique</i> . Immunité — transmise de la jument au poulain. Cas particulier de l'immunité des juments vaccinées contre le tétanos.	297
<i>Antitypho-paratyphoïdiques</i> . Contrôle de l'efficacité des vaccinations — — : le test de séro-protection	259

<i>Azote nitrique</i> . Action inhibitrice de l'oxygène sur l'utilisation de l'— — par un bacille aérobic strict, <i>Bacillus megatherium</i> . . .	207
— Utilisation de l'— — par les bactéries du genre <i>Bacillus</i> . . .	725
<i>Azotobacter</i> . Nutrition carbonée des —	37
<i>Bacille aérobic</i> . Voir <i>Oxygène</i> .	
<i>Bacilles d'Eberth</i> . Préparation des suspensions de — — pour la recherche des agglutinines Vi.	635
<i>Bacille de Grassberger</i> . Cultures en milieux pauvres d'une variété de bacilles paratuberculeux (bacille de Grassberger)	228
— <i>Hansen</i> . Morphologie.	660
— <i>la lèpre</i> . Essais de culture du — —	433
— <i>Morgan</i> . Mise en évidence du — — dans les eaux saumâtres.	364
<i>Bacilles paratuberculeux</i> . Action de l'aneurine et de ses constituants sur deux souches de — —	1089
— — Cultures en milieux pauvres d'une variété de — — (bacille de Grassberger)	228
<i>Bacille pesteux</i> . Cultures obtenues par l'action du bactériophage sur le bacille de la peste. Mutations du — — en bacille pseudo-tuberculeux.	642
— <i>pseudo-tuberculeux</i> . Voir <i>Bacille pesteux</i> .	
<i>Bacilles tuberculeux</i> . Echanges respiratoires de — — de souches différentes.	235
— — Virulence des — — jeunes	713
— — Voir <i>Protéides</i> .	
<i>Bacille typhique</i> . Sur le polyside O du — — et préparation d'un sérum de lapin spécifique de ce polyside	627
<i>Bacillus</i> . Utilisation de l'azote nitrique par les bactéries du genre —	725
— <i>megatherium</i> . Voir <i>Oxygène</i> .	
<i>Bactéridie charbonneuse</i> . Recherches immuno-chimiques sur la — —. Utilisation d'études quantitatives pour suivre l'épuisement d'un immunsérum par un mélange d'antigènes.	1
<i>Bactérie productrice de fructosane dans la betterave gelée : <i>Phytomonas betae-gelatae</i></i>	862
<i>Bactéries</i> . Inhibition de la croissance et de l'adaptation enzymatique chez les — infectées par le bactériophage.	937
— Utilisation de l'azote nitrique par les — du genre <i>Bacillus</i>	725
— <i>anaérobies</i> nouvelles ou mal connues	409
<i>Bactériennes</i> (Endotoxines). Mode d'action. Etude générale.	555
— Troubles circulatoires chez les animaux intoxiqués par une endotoxine.	565
— (Mutations). Recherches enzymatiques sur les mutations —	517
<i>Bactériophage</i> . Caractères des cultures secondaires obtenues par l'action du — — sur le bacille de la peste. Mutations du bacille pesteux en bacille pseudo-tuberculeux	642

<i>Bactériophage</i> . Inhibition de la croissance et de l'adaptation enzymatique chez les bactéries infectées par le —	937
— Relations entre le pouvoir de synthétiser la proline et la résistance au — chez les mutants d' <i>Escherichia coli</i>	348
<i>Bactériophages</i> . Action du pH sur les — C ₁₆ et S ₁₃	741
— Analyse des besoins en tryptophane de mutants d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux —	1082
— Inactivation de — par des radiations de grandes longueurs d'onde (3.400-6.000 Å)	957
— Irradiation ultraviolette de — en cours de multiplication intracellulaire.	666
<i>Bactériophages</i> et antiseptiques. Analyse du phénomène de l'anneau de culture	1072
<i>Bactériophagie</i> en milieux liquides pauvres	755
B. C. G. Prévention de la tuberculose par le — en U.R.S.S.	373
<i>Betterave</i> . Voir <i>Fructosane</i> .	
<i>Bois</i> . Voir <i>Acide acétique</i> .	
— Variation du méthanol du — avec l'âge	575
<i>Botulisme</i> expérimental du Chien et — naturel.	105
<i>Boues méthanogènes</i> . Anaérobies isolés des — —	222
<i>Bovins</i> . Spécificité des protéides des bacilles tuberculeux et des sérums antibacilles — lisses au moyen d'une technique quantitative de la réaction de fixation du complément.	749
<i>Campagnols</i> . Voir <i>Glandes salivaires</i> .	
<i>Carbonée</i> . Nutrition — des <i>Azotobacter</i>	37
<i>Carbonique</i> (Anhydride). Rôle de l'anhydride — dans la croissance microbienne	323
<i>Cellulolytiques</i> . Voir <i>Micro-organismes</i> .	
<i>Charbon</i> . Voir <i>Bactéridie charbonneuse</i> .	
<i>Chien</i> . Botulisme expérimental du — et botulisme naturel.	105
<i>Chimiothérapiques</i> (Agents). Inhibition des agents — par des substances « anti ». Applications pratiques au laboratoire clinique	1167
<i>Choléra</i> . Potentiel d'oxydoréduction du vibron cholérique.	154
<i>Cobaye</i> . Evolution simultanée de l'infection tuberculeuse et des infections typhoexanthématiques chez le cobaye	439
— Facteur favorisant la destruction du troisième composant du sérum chauffé de — par le venin de cobra	451
— Inoculation au — des produits suspects de tuberculose après modification par contact avec la pénicilline calcique.	1024
<i>Cobra</i> . Voir <i>Sérum chauffé de Cobaye</i> .	
<i>Cryptogames</i> . Rubidium chez les —	797
<i>Cuivre</i> . Voir <i>Protéines-cuivre</i> .	
<i>Culture</i> . Bactériophages et antiseptiques. Analyse du phénomène de l'anneau de —	1072

Cultures en milieux pauvres d'une variété de bacilles paratuberculeux (bacille de Grassberger)	228
— retardées par addition de sulfamide. Influence de l'âge des germes ensemencés	1178
— de tissus appliquées à la solution de problèmes immunologiques. Nouvelles recherches sur le tactisme des macrophages <i>in vitro</i>	14
— Réactions tuberculiniques	169
— épithéliales pures sur membranes plastiques sans repiquages et sans plasma : préparation rapide de cultures colorables comme des frottis	987
Dakar. Diagnostic et traitement de la fièvre récurrente à <i>Spirochaeta duttoni</i> dans l'agglomération de —	49
Diacides. Métabolisme des — chez la forme normale et le mutant « succinate » de <i>Moraxella lwoffii</i>	517
Diapédèse. Voir <i>Sérum antileucocytaire</i> .	
Dissociation. Essais de — et de sélection de <i>Penicillium notatum</i> . Eau de pluie. Voir <i>Magnésium</i> .	42
Eaux saumâtres. B. de Morgan dans les eaux saumâtres (Origine hydrique possible des contaminations humaines)	364
Endémie. Voir <i>Mosaïque du Tabac</i> .	
Endotoxines bactériennes. Mode d'action des — —	555
— — Les troubles circulatoires chez les animaux intoxiqués par une endotoxine.	565
Epidémiologie statistique de la mosaïque du Tabac. Analyse causale du taux d'endémie	1106
<i>Escherichia coli</i> . Besoins en tryptophane de mutants d' — — résistants aux bactériophages.	1082
— — Relations entre le pouvoir de synthétiser la proline et la résistance au bactériophage chez des mutants d' — —	348
Ethanal. Dosage et chimie de l' — et de ses combinaisons dans les vins et les alcools	777
Evotomys. Lésions des glandes salivaires observées chez quelques espèces de campagnols appartenant aux genres <i>Microtus</i> et —	174
Fièvre récurrente. Diagnostic et traitement de la — — à <i>Spirochaeta duttoni</i> dans l'agglomération de Dakar.	49
Fièvres récurrentes transmises à la fois par ornithodores et par poux	1066
Fructosane. Une bactérie productrice de — dans la betterave gelée : <i>Phytomonas betae-gelatae</i>	862
Glandes salivaires. Etude histologique des lésions des — observées chez quelques espèces de campagnols appartenant aux genres <i>Microtus</i> et <i>Evotomys</i>	174
Globules rouges. Recherches concernant l'Alexine. Résistance au chauffage du chaînon moyen, fixé sur les — — sensibilisés.	379
Glucose. Métabolisme du — par les vibrions non proliférants.	885

Glucose. Utilisation du — par le vibron cholérique en aérobiose forcée.	650
— Voir <i>Réaction de Stickland</i> .	
Gonadotrophines choriales. Relations immunologiques entre les — — humaines et les substances spécifiques de groupes sanguins.	1194
Groupes sanguins. Voir <i>Gonadotrophines choriales</i> .	
Hémolyse. Mécanisme de l'—	841
— par les savons à cation actif	980
Hérédité. Le facteur « Rh ». Sa répartition chez les Parisiens et les lois de son —	23
Hydrate de cuivre. Complexes protéines-cuivre. Variations de pH produites par l'addition d'— à une solution de protéines.	882
Hydrique. Mise en évidence du B. de Morgan dans les eaux saumâtres. (Origine — possible des contaminations humaines.)	364
Hyposulfite de sodium. Etude de l'influence de l'— — sur quelques groupes de micro-organismes utiles du sol.	242
Immunité antitoxique transmise de la jument au poulain. Cas particulier de l'immunité des juments vaccinées contre le tétanos.	297
Immunologie. Voir <i>Cultures de tissus</i> .	
— Relations immunologiques entre les gonadotrophines choriales humaines et les substances spécifiques de groupes sanguins.	1194
Immunsérum. Etudes quantitatives pour suivre l'épuisement d'un immunsérum par un mélange d'antigènes.	1
Infection-s. Evolution simultanée de l'— tuberculeuse et des — typho-exanthématiques chez le cobaye	439
Inhibition. Voir <i>Sérum antileucocytaire</i> .	
Iran. Dix années de traitement antirabique à l'Institut Pasteur de l'Iran (Téhéran)	900
Irradiation ultraviolette de bactériophages en cours de multiplication intra-cellulaire.	666
Jument. Voir <i>Immunité antitoxique</i> .	
Laccase. Propriété et nature de la —	266
Lapin. Voir <i>Polyoside O</i> .	
Lèpre. Culture du bacille de la —	433
Leucocytes. Voir <i>Sérum antileucocytaire</i> .	
Lipides. Voir <i>Protéines-cuivre</i> .	
Macrophages. Sur le tactisme des — <i>in vitro</i>	14
Madagascar. Voir <i>Quinquinas</i> .	
Magnésium. Démonstration par voie biologique de l'existence du — et du potassium dans l'eau de pluie	1186
Membranes plastiques. Voir <i>Cultures épithéliales</i> .	
Méthanogènes (Boues). Anaérobies isolés des boues —	222
Méthanol. Variation du — du bois avec l'âge	575
Microbe-s. Mécanisme de l'action des — sur les —	215

<i>Microbes</i> . Milieu stérilisable à l'autoclave pour la culture du — de la péripneumonie.	430
<i>Microbienne</i> (Croissance). Rôle de l'anhydride carbonique dans la croissance —.	323
<i>Microbiologie végétale</i> . Nouvelle méthode en — —. Premiers résultats avec <i>Phytomonas tumefaciens</i>	1015
<i>Microchromatographique</i> (Méthode). Détails d'application de la — — des aminoacides de Consden, Gordon et Martin.	1053
<i>Micro-organismes</i> . Activité relative des — cellulolytiques aérobies et anaérobies dans le sol.	29
— du sol. Influence de l'hyposulfite de sodium sur quelques groupes de — utiles du sol.	242
<i>Microtus</i> . Lésions des glandes salivaires observées chez quelques espèces de campagnols appartenant aux genres — et <i>Eutamias</i>	174
<i>Milieux</i> . La bactériophagie en milieux liquides pauvres.	755
<i>Molécules organiques</i> . Spécificité des anticorps consécutifs à l'injection directe de — — de faible poids moléculaire.	116
<i>Moraxella lacunata</i> . Rôle du sérum dans le développement de — — et de <i>Neisseria gonorrhœa</i>	735
<i>Moraxella lwoffii</i> . Métabolisme des diacides et mutant « succinate » de — —.	517
<i>Mosaïque du Tabac</i> . Epidémiologie statistique de la — —. Analyse causale du taux d'endémie.	1106
<i>Mutations bactériennes</i> . Recherches enzymatiques sur les — —. Métabolisme des diacides chez la forme normale et le mutant « succinate » de <i>Moraxella lwoffii</i>	517
<i>Mycose expérimentale à Torulopsis histolytica</i>	1161
<i>Neisseria gonorrhœa</i> . Rôle du sérum dans le développement de <i>Moraxella lacunata</i> et de — —.	735
<i>Nutrition carbonée des Azotobacter</i>	37
<i>Ornithodores</i> . Voir <i>Fièvres récurrentes</i> .	
<i>Oxydoréduction</i> . Potentiel d'— du vibron cholérique.	154
<i>Oxygène</i> . Action inhibitrice de l'— sur l'utilisation de l'azote nitrique par un bacille aérobie strict, <i>Bacillus megatherium</i>	207
<i>Paratuberculeux</i> . Cultures en milieux pauvres d'une variété de bacilles — (bacille de Grassberger).	228
<i>Paratyphoïdiques</i> . Contrôle de l'efficacité des vaccinations anti-typho- — : le test de séro-protection.	259
<i>Parisiens</i> . Le facteur « Rh ». Sa répartition chez les — et les lois de son hérédité.	23
<i>Pénicilline</i> . Voir <i>Réaction de Stickland</i> .	
— Technique turbidimétrique appliquée au contrôle de la —.	870
— calcique. Nouveau procédé d'inoculation au cobaye des produits suspects de tuberculose après modification par contact avec la — —.	1024
<i>Pénicillinémie</i> . Erreurs de mesure de la —.	1173

<i>Penicillium notatum</i> . Essais de dissociation et de sélection de — —	42
<i>Penicillium notatum</i> Westling. Etude morphologique et cytologique de plusieurs souches de — — —	850
<i>Péripleumonie</i> . Milieu stérilisable à l'autoclave pour la culture du microbe de la —	430
<i>Peste</i> . Voir <i>Bacille pesteux</i> .	
<i>P. gallinaceum</i> . Voir <i>Alcaloïdes totaux</i> .	
pH. Action du — sur les bactériophages C_{16} et S_{13}	741
— Complexes protéines-cuivre. Variations de pH produites par l'addition d'hydrate de cuivre à une solution de protéines.	882
<i>Phanérogames</i> . Voir <i>Rubidium</i> .	
<i>Phénanthridine</i> . Action trypanocide spéciale de certains dérivés de la — pour <i>T. congolense</i>	58
<i>Phytomonas betæ-gelata</i> . Une bactérie productrice de fructosane dans la betterave gelée : — — —	862
<i>Phytomonas tumefaciens</i> . Nouvelle méthode en microbiologie végétale. Premiers résultats avec — —	1015
<i>Polyoside O</i> . Sur le — du bacille typhique et préparation d'un sérum de lapin spécifique de ce —	627
<i>Potassium</i> . Démonstration par voie biologique de l'existence du magnésium et du — dans l'eau de pluie.	1186
<i>Poulain</i> . Voir <i>Immunité antitoxique</i> .	
<i>Poux</i> . Voir <i>Fièvres récurrentes</i> .	
<i>P. relictum</i> . Voir <i>Alcaloïdes totaux</i> .	
<i>Proline</i> . Relations entre le pouvoir de synthétiser la — et la résistance au bactériophage chez des mutants d' <i>Escherichia coli</i>	348
<i>Protéïdes</i> . Spécificité des anticorps antiprotéïdiques des sérums antibacilles tuberculeux de type bovin lisse. Réactions spécifiques du type bovin et réactions croisées avec les protéïdes du type humain.	972
— Spécificité des — des bacilles tuberculeux et des sérums antibacilles bovins lisses au moyen d'une technique quantitative de la réaction de fixation du complément.	749
<i>Protéïnes-cuivre</i> . Sur les complexes — —. Le cuivre, en se combinant aux protéïnes, détache-t-il les lipides qui étaient unis à ces protéïnes ?	879
— Variations de pH produites par l'addition d'hydrate de cuivre à une solution de protéïnes.	882
<i>Pyruvate</i> . Voir <i>Réaction de Stickland</i> .	
<i>Quinquinas</i> . Action des alcaloïdes totaux extraits des — de Madagascar sur <i>P. relictum</i> et <i>P. gallinaceum</i>	764
<i>Rage</i> . Dix années de traitement antirabique à l'Institut Pasteur de l'Iran (Téhéran).	900
— Vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1946.	1191
<i>Réaction de fixation du complément</i> . Voir <i>Protéïdes</i> .	

<i>Réaction de Stickland</i> . Action inhibitrice du glucose, du pyruvate et de la pénicilline.	1003
— Caractères de l'action inhibitrice de la pénicilline.	1012
« Rh ». Le facteur —. Sa répartition chez les Parisiens et les lois de son hérédité.	23
<i>Rubidium</i> chez les cryptogames.	797
— des phanérogames.	472
<i>Salmonella</i> . Diagnostic biologique des infections à —. Préparation des suspensions de bacilles d'Eberth pour la recherche des agglutinines Vi.	635
<i>Sang</i> . Voir <i>Globules rouges</i> .	
— Voir <i>Gonadotrophines chorales</i> .	
<i>Savons</i> . Hémolyse par les — à cation actif.	980
<i>Sérum</i> . Rôle du — dans le développement de <i>Moraxella lacunata</i> et de <i>Neisseria gonorrhœ</i>	735
<i>Sérums</i> antibacilles bovins lisses. Voir <i>Protéïdes</i> .	
— antibacilles tuberculeux. Spécificité des anticorps antiprotéïdiques des — — — de type bovin lisse.	972
<i>Sérum antileucocytaire</i> . Nouvelle méthode de titrage. Mécanisme de son action <i>in vivo</i> . Nouvelles observations sur l'inhibition de la diapédèse.	7
— <i>chauffé de cobaye</i> . Facteur favorisant la destruction du troisième composant du — — — par le venin de cobra.	451
— <i>de lapin</i> . Voir <i>Polyoside O</i> .	
<i>Sh. alkalescens</i> . Caractères de culture.	419
<i>Sol</i> . Activité relative des microorganismes cellulolytiques aérobies et anaérobies dans le —.	29
— Influence de l'hyposulfite de sodium sur quelques groupes de microorganismes utiles du —.	242
<i>Spirochæta duttoni</i> . Voir <i>Fèvre récurrente</i> .	
<i>Stickland</i> (Réaction de).	1003 et 1012
<i>Succinate</i> . Métabolisme des diacides et mutant — de <i>Moraxella lwoffii</i>	517
<i>Sulfamide</i> . Cultures retardées par addition de —.	1178
<i>Synergie</i> des anticorps.	141
<i>Tabac</i> . Voir <i>Mosaïque du Tabac</i> .	
<i>Tactisme</i> . Sur le — des macrophages <i>in vitro</i>	14
<i>T. congolense</i> . Action trypanocide spéciale de certains dérivés de la phénanthridine pour —.	58
<i>Tétanos</i> . Immunité antitoxique transmise de la jument au poulain. Cas particulier de l'immunité des juments vaccinées contre le —.	297
<i>Tissus</i> . Voir <i>Cultures de tissus</i> .	
<i>Titration</i> . Méthode de — d'un sérum antileucocytaire. Mécanisme de son action <i>in vivo</i>	7
<i>Torulopsis histolytica</i> . Mycose expérimentale à — —.	1161

<i>Trypanocide</i> . Action — spéciale de certains dérivés de la phénanthridine pour <i>T. congolense</i>	58
<i>Tryptophane</i> . Besoins en — de mutants d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux bactériophages.	1082
<i>Tuberculine</i> . Cultures de tissus appliquées à la solution de problèmes immunologiques. Réactions tuberculiques.	169
<i>Tuberculose</i> . Echanges respiratoires de bacilles tuberculeux de souches différentes.	235
— Evolution simultanée de l'infection tuberculeuse et des infections typhoexanthématiques chez le cobaye.	439
— Inoculation au cobaye des produits suspects de — après modification par contact avec la pénicilline calcique.	1024
— Prévention de la — par le BCG en U. R. S. S.	373
— Spécificité des anticorps antiprotéidiques des sérums antibacilles tuberculeux de type bovin lisse. Réactions spécifiques du type bovin.	972
— Voir <i>Bacilles paratuberculeux</i> .	
— Voir <i>Bacille pestueux</i> .	
<i>Turbidimétrie</i> (Technique) appliquée au contrôle de la production de la pénicilline.	870
<i>Typhoexanthématiques</i> (Infections). Evolution simultanée de l'infection tuberculeuse et des infections — chez le cobaye.	439
<i>Typhoïde</i> . Contrôle de l'efficacité des vaccinations antitypho-paratyphoïdiques : test de séro-protection.	259
<i>Typhus</i> . Voir <i>Bacille typhique</i> .	
<i>Ultrasons</i> . Mécanisme de l'action des — sur les microbes.	215
<i>Ultraviolette</i> . Irradiation — de bactériophages en cours de multiplication intracellulaire.	666
U. R. S. S. Prévention de la tuberculose par le BCG en —.	373
<i>Vaccinations</i> . Contrôle de l'efficacité des — antitypho-paratyphoïdiques : test de séro-protection.	259
— <i>antirabiques</i> à l'Institut Pasteur en 1946.	1191
<i>Venin de cobra</i> . Voir <i>Sérum chauffé de cobaye</i> .	
<i>Vibron cholérique</i> . Potentiel d'oxydoréduction du — —.	154
— — Utilisation du glucose par le — — en aérobiose forcée.	650
<i>Vibrions non proliférants</i> . Métabolisme du glucose par les — —.	885
<i>Vins</i> . Voir <i>Ethanal</i> .	

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

DU TOME 73

Notices nécrologiques.

† Alfred BOQUET (1879-1947).	617
† Paul JEANTET (1870-1947).	624
† Madeleine MOREL (1917-1944).	205
† Charles-Henry PERARD (1885-1944).	201
† Paul-Louis SIMOND (1858-1947).	513
† M.-A. TRILLAT (1861-1944).	622

ABOLNICK (S. A.). — La prévention de la tuberculose par le BCG en U. R. S. S.	373
ANDREJEW (A.). — Les échanges respiratoires de bacilles tuberculeux de souches différentes.	235
AUDUREAU (Alice). — Voir LWOFF (André).	
BAHMANYAR (M.). — Voir BALTAZARD (M.).	
BALTAZARD (M.), BAHMANYAR (M.) et MOFIDI (C.). — Fièvres récurrentes transmises à la fois par ornithodores et par poux.	1066
BARANGER (P.), THOMAS (P.) et FILER (M.-K.). — Action des alcaloïdes totaux extraits des quinquinas de Madagascar sur <i>P. relictum</i> et <i>P. gallinaceum</i>	761
BARSKI (G.). — Voir WIRTH (John).	
BARTHELIS-VIROUX. Voir MUTSAARS (W.).	
BELVAL (Henri). — Voir DELAPORTE (M ^{lle} B.).	
BERGER (Henriette) et MACHEBOEUF (Michel). — Complexes protéines-cuivre. Le cuivre, en se combinant aux protéines, détache-t-il les lipides qui étaient unis à ces protéines?	879
— Variations de pH produites par l'addition d'hydrate de cuivre à une solution de protéines.	882
BERTRAND (Didier). — Propriété et nature de la laccase.	263
— Voir BERTRAND (Gabriel).	
BERTRAND (Gabriel). — Démonstration par voie biologique de l'existence du magnésium et du potassium dans l'eau de pluie	1186
— et BERTRAND (Didier). — Rubidium chez les cryptogames.	797
— — — — Rubidium des phanérogames	472

- BERTRAND (Gabriel), BERTRAND (Didier) et SILBERSTEIN (L.). —
Variation de l'acide acétique du bois avec l'âge. 478
- et SILBERSTEIN (L.). — Variation du méthanol du bois avec
l'âge. 575
- BLASS (Judith). — Métabolisme du glucose par les vibrions non
proliférants. 885
- Voir MACHEBOEUF (M.).
- BLUM-EMERIQUE (L.). — Voir WAHL (R.).
- BOIRON (H.). — Contribution au diagnostic et au traitement de la
fièvre récurrente à *Spirochaeta duttoni* dans l'agglomération
de Dakar. 49
- BONNEFOI (A.) et GRABAR (M^{me} J.). — Contrôle de l'efficacité des
vaccinations antitypho-paratyphoïdiques : le test de séro-
protection. 259
- BOQUET (P.). Voir LASFARGUES (E.).
- BOUET (G.). Voir VELU (H.).
- BOURBON (M^{lle} D.). — Voir THIBAUT (P.).
- BOYER (F.). — Voir SUREAU (B.).
- BUSSARD (A.) et EYQUEM (A.). — Relations immunologiques entre
les gonadotrophines choriales humaines et les substances
spécifiques de groupes sanguins. 1194
- BUTTIAUX (R.) et MIEGE (J.). — Mise en évidence du B. de Morgan
dans les eaux saumâtres. (Origine hydrique possible des
contaminations humaines.) 364
- CHABANAS (D.). Voir VELU (H.).
- CHAUSSINAND (R.). — A propos des essais de culture du bacille de
la lèpre. 433
- Contribution à l'étude de la morphologie du bacille de
Hansen. 660
- COHEN (G.-N.) Voir RAYNAUD (M.).
- COMANDON (J.). — Voir VELU (H.).
- CORVAZIER (R.). — Voir LEMÉTAYER (E.).
- COTEREAU (H.). — Voir DELAUNAY (A.).
- CROZON (M^{me} M.). — Voir LEMOIGNE (M.).
- CUZIN (J.) et SCHWARTZ (D.). — Etudes d'épidémiologie statistique
de la mosaïque du tabac. — II. Essai d'analyse causale
du taux d'endémie. 1106
- DELAPORTE (M^{lle} B.) et BELVAL (H.). — Une bactérie productrice de
fructosane dans la betterave gelée : *Phytomonas betae-
gelatae*. 862
- DELAPORTE (M^{lle} B.) et SACCAS (A.). — Etude morphologique et
cytologique de plusieurs souches de *Penicillium notatum*
Westling. 850
- DELAUNAY (A.) et LEBRUN (J.). — Le mode d'action des endotoxines
bactériennes. — I. Introduction à une étude générale. 555
- LEBRUN (J.) et COTEREAU (H.). — Le mode d'action des endo-

- toxines bactériennes. — II. Les troubles circulatoires chez les animaux intoxiqués par une endotoxine. . . 565
- PAGES (J.) et MAURIN (M.). — Etude d'un sérum antileucocytaire. Mise au point d'une nouvelle méthode de titrage. Mécanisme de son action *in vivo*. Nouvelles observations sur l'inhibition de la diapédèse. 7
- Voir LASFARGUES (E.).
- DELBOVE (P.) et REYNES (V.). — Recherches expérimentales sur l'évolution simultanée de l'infection tuberculeuse et des infections typho-exanthématiques chez le cobaye..... 439
- DERVICHIAN (D.-G.) et MAGNANT (C.). — Contribution à l'étude du mécanisme de l'hémolyse. 841
- DIGEON (M.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- DROUHET (E.). — Voir SEGRETAIN (G.).
- DUCREST (P.). — Voir NICOLLE (P.).
- EYQUEM (A.). — Voir BUSSARD (A.).
- Voir KOSSOVITCH (N.).
- FILER (M.-K.). — Voir BARANGER (P.).
- FONBRUNE (P. de). — Voir VELU (H.).
- GALLUT (J.). — Recherches sur le potentiel d'oxydo-réduction du vibron cholérique. 154
- Sur l'utilisation du glucose par le vibron cholérique en aérobiose forcée. 650
- GAVARD (R.). — Voir LEMOIGNE (M.).
- GHOSSI (M.). — Dix années de traitement antirabique à l'Institut Pasteur de l'Iran (Téhéran), 1936-1945. . . . 900
- GIRARD (G.). — Caractères des cultures secondaires obtenues par l'action du bactériophage sur le bacille de la peste. A propos des mutations du bacille pesteux en bacille pseudotuberculeux. 642
- GIRARD (O.). — Voir LEMETAYER (E.).
- GRABAR (M^{me} J.). — Diagnostic biologique des infections à *Salmonella*. — IV. Technique de préparation des suspensions de bacilles d'Eberth pour la recherche des agglutinines Vi. 635
- Voir BONNEFOI (A.).
- GRABAR (P.) et OUDIN (J.). — Etude sur le polyside O du bacille typhique et préparation d'un sérum de lapin spécifique de ce polyside. 627
- GRABAR (P.). — Voir ROUYER (M.).
- Voir STAUB (A.-M.).
- GROS (F.). — Voir RAYNAUD (M.).
- GUILLAUMIE (Maylis), KREGUER (A.) et FABRE (M.). — A propos de la synergie des anticorps. 141
- JACOB (L.). — Voir LEMÉTAYER (E.).
- JANOT (M.). — Voir VELU (H.).

KOSSOVITCH (N.) et EYQUEM (A.). — Le facteur « Rh ». Sa répartition chez les Parisiens et les lois de son hérédité. . .	23
LANTHIEZ (C.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).	
LASFARGUES (E.), BOQUET (P.) et DELAUNAY (A.). — Cultures de tissus appliquées à la solution de problèmes immunologiques. — I. Réactions tuberculiniques.	169
LASFARGUES (E.) et DELAUNAY (A.). — Cultures de tissus appliquées à la solution de problèmes immunologiques. — III. Nouvelles recherches sur le tactisme des macrophages <i>in vitro</i>	14
LATARJET (R.). — Voir WAHL (R.).	
LATARJET (R.) et LURIA (S.). — Irradiation ultraviolette de bactériophages en cours de multiplication intracellulaire. .	666
LAUNOY (L.) et PRIEUR (M ^{lle} M.). — Sur l'action trypanocide spéciale de certains dérivés de la phénanthridine pour <i>T. congolense</i>	58
LEBRUN (J.). — Voir DELAUNAY (A.).	
LEGROUX (R.) et LEVADITI (J.-C.). — Le botulisme expérimental du chien et la question du botulisme naturel.	105
LEMÉTAYER (E.), NICOL (L.), JACOB (L.), GIRARD (O.) et CORVAZIER (R.). — Immunité antitoxique transmise de la jument au poulain. Cas particulier de l'immunité des juments vaccinées contre le tétanos.	297
LEMOIGNE (M.), CROZON (M ^{me} M.) et LE TREIS (M ^{lle} M.). — Action inhibitrice de l'oxygène sur l'utilisation de l'azote nitrique par un bacille aérobie strict, <i>Bacillus megatherium</i>	207
LEMOIGNE (M.), GAVARD (R.), CROZON (M ^{me} M.) et LE TREIS (M ^{lle} M.). — Sur l'utilisation de l'azote nitrique par les bactéries du genre <i>Bacillus</i>	725
LE TREIS (M ^{lle} M.). — Voir LEMOIGNE (M.).	
LEVADITI (J.-C.). — Voir LEGROUX (R.).	
LÉVY (M ^{lle} M.). — Voir LOISELEUR (J.).	
LOISELEUR (J.) et LÉVY (M ^{lle} M.). — La spécificité des anticorps consécutifs à l'injection directe de molécules organiques de faible poids moléculaire.	116
LURIA (S.). — Voir LATARJET (R.).	
LUTZ (A.). — L'action de l'aneurine et de ses constituants sur deux souches de bacilles paratuberculeux.	1089
LWOFF (A.). — Sur le rôle du sérum dans le développement de <i>Moraxella lacunata</i> et de <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	735
— et AUDUREAU (A.). — Recherches enzymatiques sur les mutations bactériennes. — II. Le métabolisme des diacides chez la forme normale et le mutant « succinate » de <i>Moraxella lwoffi</i>	517

- LWOFF (A.), AUDUREAU (A.) et MONOD (J.). — Essais d'analyse du rôle de l'anhydride carbonique dans la croissance microbienne. 323
- MACHEBOEUF (M.). — Voir BERGER (M^{lle} H.).
- Voir POLONOVSKI (J.).
- et BLASS (J.). — Quelques détails d'application de la méthode microchromatographique des amino-acides de Consden, Gordon et Martin. 1053
- MAGNANT (C.). — Voir DERVICHIAN (D.-G.).
- MAINIL (J.). — Voir VELU (H.).
- MAURIN (M.). — Voir DELAUNAY (A.).
- MIEGE (J.). — Voir BUTTIAUX (R.).
- MIMICA (Milorad). — Voir NICOLLE (P.).
- MOFIDI (C.). — Voir BALTAZARD (M.).
- MONOD (J.). — Voir LWOFF (A.).
- MONOD (J.) et WOLLMAN (Elie). — L'inhibition de la croissance et de l'adaptation enzymatique chez les bactéries infectées par le bactériophage. 937
- MUTSAERS (W.). — Recherches concernant l'alexine. — I. Résistance au chauffage du chaînon moyen fixé sur les globules rouges sensibilisés. 379
- et BARTHELIS-VIROUX. — Recherches sur un facteur favorisant la destruction du troisième composant du sérum chauffé de cobaye par le venin de cobra. 451
- NÈGRE (L.). — Etude de la virulence des bacilles tuberculeux jeunes. 713
- NICOL (L.). — Voir LEMÉTAYER (E.).
- NICOLLE (P.) et DUCREST (P.). — La bactériophagie en milieux liquides pauvres. 755
- et MIMICA (Milorad). — Bactériophages et antiseptiques. Analyse du phénomène de l'anneau de culture. . . 1072
- NISMAN (B.). — Voir RAYNAUD (M.).
- OUDIN (J.). — Voir GRABAR (P.).
- PAGÈS (J.). — Voir DELAUNAY (A.).
- PANTALÉON (M.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- PENEAU (H.). — Voir VELU (H.).
- PEYNAUD (E.). — Voir RIBEREAU-GAYON (J.).
- PEYRE (M.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- POCHON (J.) et TCHAN (Y.-T.). — Recherches sur l'activité relative des microorganismes cellulolytiques aérobies et anaérobies dans le sol. 29
- Recherches sur la nutrition carbonée des *Azotobacter*. . 37
- POLONOVSKI (J.) et MACHEBOEUF (M.). — Hémolyse par les savons à cation actif. 980
- PRÉVOT (A.-R.), avec la collaboration de DIGEON (M.), PEYRE (M.),

- PANTALÉON (M.) et SENEZ (J.). — Etude de quelques bactéries nouvelles ou mal connues. 409
- PRÉVOT (A.-R.), ZIMMES (J.), PEYRE (M.) et LANTHIEZ (C.). — Etude des anaérobies isolés des boues méthanogènes. 222
- PRIEUR (M^{lle} M.). — Voir LAUNOY (L.).
- RAYNAUD (M.) et GROS (F.). — Etude sur la réaction de Stickland. I. Action inhibitrice du glucose, du pyruvate et de la pénicilline. 1003
- NISMAN (B.) et COHEN (G.-N.). — Etude sur la réaction de Stickland. — II. Caractères de l'action inhibitrice de la pénicilline. 1012
- et RAYNAUD (A.). — Etude histologique des lésions des glandes salivaires observées chez quelques espèces de campagnols appartenant aux genres *Microtus* et *Eutamias*. 174
- REYNES (V.). — Voir DELROVE (P.).
- RIBEREAU-GAYON (J.) et PEYNAUD (E.). — Sur le dosage et la chimie de l'éthanal et de ses combinaisons dans les vins et les alcools. 777
- ROLAND (F.). — Voir THIBAUT (P.).
- ROSSET (Willy). — Cultures en milieux pauvres d'une variété de bacilles paratuberculeux (bacille de Grassberger). 228
- ROUYER (M.) et GRABAR (P.). — Etude du mécanisme de l'action des ultrasons sur les microbes. 215
- RYBAK (Boris). — Une nouvelle méthode en microbiologie végétale. Premiers résultats avec *Phytomonas tumefaciens*. 1015
- SACCAS (A.). — Voir DELAPORTE (M^{lle} B.).
- SCHAEFER (W.). — Recherches sur la spécificité des anticorps antiprotéidiques des sérums antibacilles tuberculeux de type bovin lisse. Réactions spécifiques du type bovin et réactions croisées avec les protéides du type humain. 972
- Recherches sur la spécificité des protéides des bacilles tuberculeux et des sérums antibacilles bovins lisses au moyen d'une technique quantitative de la réaction de fixation du complément. 749
- SCHWARTZ (D.). — Voir CUZIN (J.).
- SEGRÉTAIN (G.) et DROUHET (E.). — Mycose expérimentale à *Torulopsis histolytica*. 1161
- SEIGNEURIN (R.). — Cultures retardées par addition de sulfamide. Influence de l'âge des germes ensemencés. 1178
- SENEZ (J.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- SILBERSTEIN (L.). — Voir BERTRAND (G.).
- STAUB (A.). — Un milieu stérilisable à l'autoclave pour la culture du microbe de la péripneumonie. 430
- (A.-M.) et GRABAR (P.). — Recherches immunochimiques sur la bactériémie charbonneuse. — VII. Utilisation

d'études quantitatives pour suivre l'épuisement d'un immunsérum par un mélange d'antigènes.	1
SUREAU (B.) et BOYER (F.). — Inhibition des agents chimiothérapiques par des substances « anti ». Applications pratiques au laboratoire clinique.	1167
TCHAN (Y.-T.). — Contribution à l'étude de l'influence de l'hyposulfite de sodium sur quelques groupes de microorganismes utiles du sol.	242
TCHAN (Y.-T.). — Voir POCHON (J.).	
THIBAUT (P.), ROLAND (F.) et BOURBON (M ^{lle} D.). — Contribution à l'étude de <i>Sh. alkalescens</i> . Ses caractères de culture.	419
THOMAS (P.). — Voir BARANGER (P.).	
TISON (F.). — Nouveau procédé d'inoculation au cobaye des produits suspects de tuberculose après modification par contact avec la pénicilline calcique.	1024
VELU (H.) et CHABANAS (D.). — Les erreurs de mesure de la pénicillinémie.	1173
— COMANDON (J.), FONBRUNE (P. DE), JANOT (M.), PENEAU (H.), MAINIL (J.) et BOUET (G.). — Essais de dissociation et de sélection de <i>Penicillium notatum</i>	42
— et MAINIL (J.). — Technique turbidimétrique appliquée au contrôle de la production de la pénicilline.	870
VIALAT (Ch.). — Voir VIEUCHANGE (J.).	
VIEUCHANGE (J.) et VIALAT (Ch.). — Les vaccinations antirabiques à l'Institut Pasteur en 1946.	1191
WAHL (R.) et BLUM-EMERIQUE (L.). — Action du pH sur les bactériophages C ₁₆ et S ₁₃	741
— et LATARJET (R.). — Inactivation de bactériophages par des radiations de grandes longueurs d'onde (3.400-6.000 Å).	957
WIRTH (J.) et BARSKI (G.). — Cultures épithéliales pures sur membranes plastiques sans repiquages et sans plasma : préparation rapide de cultures colorables comme des frottis.	987
WOLLMAN (Elie). — Essai d'analyse des besoins en tryptophane de mutants d' <i>Escherichia coli</i> résistants aux bactériophages.	1082
— Relations entre le pouvoir de synthétiser la proline et la résistance au bactériophage chez des mutants d' <i>Escherichia coli</i>	348
— Voir MONOD (J.).	
ZIMMES (J.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).	

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE

1947

TABLE ANALYTIQUE

<i>Anaérobies</i> . Recherches sur la chromogénèse de <i>Cl. corallinum</i> P. et R.	65
— Etude d'une variété de <i>Dialister pneumosintes</i> isolée d'une septicémie mortelle avec abcès du poumon et du cerveau. . .	67
— Etude chromatographique du pigment de <i>Cl. corallinum</i> . . .	93
— Etude des caractères morphologiques, physiologiques et biochimiques de <i>Spherophorus varius</i>	390
— Sur une nouvelle espèce d'— : <i>Ramibacterium pleuriticum</i> . . .	481
— Etude d'un nouvel — : <i>Ramibacterium dentium</i>	594
— Etude d'une nouvelle espèce d'— : <i>Leptotrichia vaginalis</i> n. sp. .	599
— Etude d'une nouvelle espèce de <i>Neisseria</i> — isolée d'une vulvo-vaginite : <i>N. vulvo-vaginitis</i> n. sp.	601
— Etude d'une nouvelle espèce — de Côte-d'Ivoire, <i>Inflabilis mangeloti</i> n. sp.	602
— Etude d'une bactérie — nouvelle de Guinée Française, <i>Cillobacterium combesi</i> n. sp.	687
— Recherches sur les désaminases de <i>Cl. bifermentans</i> et de <i>Cl. sordellii</i>	834
— Influence des nitrates sur la production de gaz par <i>W. perfringens</i>	836
— Etude d'une nouvelle espèce — <i>Capsularis stabilis</i> n. sp. . .	838
— Etude des caractères cultureux et biochimiques de <i>Plectridium cadaveris</i>	936
— Etude de <i>Fusiformis polymorphus</i> Knorr (Bergey).	1124
— Recherches sur la production des phénols par les bactéries — .	1125
— Un entérocoque antagoniste de <i>Cl. perfringens</i> type A. . . .	1036
— Présence de <i>Cl. corallinum</i> P. et R. au Sénégal.	1044
— Etude des caractères biochimiques de deux espèces de <i>Spherophorus</i> : <i>Sph. gulosus</i> et <i>Sph. mortiferus</i>	1206
Voir Antibiotiques.	
<i>Antibiotiques</i> . De l'action bactériostatique <i>in vitro</i> des extraits de levure de bière et de bactéries du vinaigre.	81

<i>Antibiotiques.</i> Action —, non spécifique, de filtrats de quelques microbes pathogènes <i>in vitro</i>	275
— Pouvoir — de l'autolysat de l' <i>Actinomyces griseus</i> à l'égard du B. K.	483
— Substances — élaborées par certains champignons supérieurs.	595
— Sur le pouvoir bactériostatique pour le staphylocoque doré des acides gras de l'huile de foie de morue et de leurs savons.	819
— Etude du pouvoir bactériostatique ou bactéricide des savons des acides gras de l'huile de foie de morue pour le B. K., le streptocoque, le pneumocoque et quelques autres microbes.	904
— Action <i>in vitro</i> de la tyrothricine sur quelques bactéries anaérobies.	928
— Microdosage clinique des —. Adaptation à une méthode dérivée de la « slide cell » de la technique glucose-P.S.P.	1130
Voir <i>Pénicilline</i> . Voir <i>Streptomycine</i> .	
<i>B. tuberculeux.</i> Classification sérologique des bacilles de la tuberculose aviaire.	71
— Comparaison des méthodes d'inoculation aux cobayes pour la recherche du — dans les crachats. Supériorité du produit non modifié chez le cobaye traité par les sulfamides.	186
— Difficultés dans le diagnostic bactériologique des tuberculoses paucibacillaires.	188
— Homogénéisation des crachats et des exsudats pathologiques par la digestion papainique en vue de la recherche du —.	398
— Culture du — à partir des crachats non modifiés en présence de pénicilline.	407
— Influence sur l'apparition de l'allergie cutanée chez le cobaye de la voie d'inoculation des —.	485
— Persistance des caractères morphologiques et biologiques des — dans les produits expédiés au laboratoire.	684
— Une nouvelle réaction d'allergie dans la tuberculose.	811
— Para-allergies bactériennes dans la tuberculose.	814
— Action de la pénicilline sur le — homogène d'Arloing-Courmont.	816
— Végétation du — en profondeur.	928
— Identification sérologique des — du type bovin.	1157
<i>B. coli.</i> Les variétés de « coliformes » dans leurs rapports avec l'hygiène des aliments.	290
<i>Bactéries.</i> Contribution à l'étude de <i>Listeria monocytogenes</i>	99
— Le centre de collection de types microbiens.	280
— Une substance glucidique responsable de l'agglutination de <i>Moraxella lwoffii</i> par les cations bi- et polyvalents.	690
— Différenciation rapide des Entérobactériacées sans action sur le lactose.	914
<i>Bactériophage.</i> Synergie lytique de la pénicilline et du — étudiée au microbiophotomètre.	490

<i>Bactériophage</i> . Inactivation du — par les autolysats bactériens et par un polysaccharide d'origine non bactérienne.	503
— Indications fournies par le — sur l'état sanitaire des eaux. . .	508
— Etude des mutations bactériennes à l'aide du —.	577
— Empêchement de la bactériophagie par un antiseptique : phénomène de l'anneau.	705
— Isolement de — spécifiques pour des streptocoques lactiques. .	906
— Inactivation du — par la dextrine.	1032
— Isolement d'un — actif sur <i>Cl. perfringens</i> type A.	1033
— Inhibition de la lyse bactériophagique par la pénicilline. Levée de cette inhibition par la pénicillinase.	1150
Voir <i>Microscope électronique. Techniques.</i>	
<i>Biochimie microbienne</i> . Détermination des acides volatils par la méthode de Duclaux. Cas de l'acide valériannique.	391
— Production d'acétylméthylcarbinol et de 2-3-butylèneglycol par <i>B. cereus</i>	1114
<i>Champignons</i> . Sur un <i>Trichophyton rubrum</i> d'origine africaine . . .	395
— Maladie expérimentale d'un lapin provoquée par un <i>Candida albicans</i> , agent probable d'une mycose pulmonaire.	674
<i>Complément</i> . Recherches sur les proportions optima d'antigène et d'anticorps dans la réaction de fixation du —.	919
<i>Cultures de tissus</i> . Tréphones d'origine microbienne.	404
— Etudes sur la cicatrisation. A propos des sérums cytotoxiques. Action d'un immunosérum de lapin (type* Bogomoletz) sur la croissance des fibroblastes cultivés <i>in vitro</i>	909
<i>Désinfectants</i> . Action du DDT et de l'hexachlorocyclohexane sur les bactéries des matières stercorales.	709
<i>Diastases</i> . Activité diastasique des filtrats de certaines cultures dans les heures qui suivent leur ensemencement.	79
— Effet comparatif du fer bivalent et trivalent sur l'activité d'un extrait phosphomono-estérasiq. provenant d'un épithélioma de l'utérus du rat.	683
<i>Diphtérie</i> . Technique simple et rapide de diagnostic de la — par culture.	586
<i>Fièvre typhoïde</i> . Pouvoir antigénique de la substance toxique neutrotrope d' <i>E. typhosa</i>	191
— Cycle d'apparition des b. typho-paratyphiques dans les selles au cours de la phase aiguë de la —.	399
— Procédé de stabilisation de l'antigène O pour la pratique du séro-diagnostic qualificatif de la —.	402
— Voir <i>Salmonella. Bactéries.</i>	
<i>Gonocoque</i> . Vaccinothérapie et sérothérapie antigonococciques. .	286
<i>Histamine</i> . Présence d'— dans la chair d'un thon responsable d'une intoxication collective.	101
<i>Irradiation</i> . Radiobiologie quantique. Actions comparées des photons X et des U. V. sur les tissus et les cultures bactériennes. .	700

<i>Lèpre</i> . Inoculation de la — aux animaux.	677
— La transmission en série de la — aux animaux n'est pas réalisable par le procédé d'Ota.	682
<i>Leucopénie</i> . Isolement à Paris d'une souche de —.	1046
<i>Microscope électronique</i> . Images électroniques de quelques bactériophages et détermination de leur taille.	579
— Application de la méthode des ombres portées par métallisation à l'étude des bactériophages au —.	582
— du virus de la lymphogranulomatose inguinale	822
<i>Microbiologie générale</i> . A propos de « centimètre cube ou millilitre ».	598
— Remarques sur les anneaux de croissance autour des cristaux acides.	933
<i>Pénicilline</i> . Purification biologique de la lymphe vaccinale par la —.	591
— Production de — par culture d'un <i>Penicillium chrysogenum</i> sur des milieux à base de lacto-sérum.	612
— Modification de la composition du milieu de culture pour <i>P. notatum</i>	1116
— Voir <i>B. tuberculeux</i> . <i>Bactériophage</i> . <i>Rage</i> .	
<i>Placenta</i> . Utilisation du — en microbiologie. I. Milieu de culture. II. Antigène pour Bordet-Wassermann.	916
<i>Pneumocoque</i> . Lyse du — par les savons cationiques.	1155
<i>Poliomyélite</i> . Réceptivité du rat du coton au virus —.	1135
— Note complémentaire sur la réceptivité du singe callitriche (<i>Aethiops sabaeus</i>) à la souche Lansing de virus — entretenue sur la souris.	1137
— Caractères anatomo-pathologiques de la — expérimentale de la souris blanche.	1133
<i>Rage</i> . Application de la pénicilline au diagnostic de la — par inoculation intracérébrale.	82
— Présence en A.E.F. d'un virus rabique des rues d'origine équine naturellement renforcé.	509
— Evolution des lésions histologiques et des anticorps rabicides au cours de l'incubation de la — des rues.	824
— Le gel d'alumine comme adjuvant du vaccin antirabique formolé.	1028
<i>Salmonella</i> . Le b. de Danysz dans la classification des —.	195
— Sur la valeur diagnostique de l'agglutination Vi dans les infections typho-paratyphoïdiques.	292
— Diagnostic biologique des infections à —.	604
— Une nouvelle — <i>coli</i> et les conditions de son isolement.	1030
— Voir <i>Shigella</i> .	
<i>Sérum</i> . Dénaturation du plasma par le formol et la chaleur.	87
— Méthode de fractionnement des — et classification des anticorps.	1041

<i>Sérum</i> . Distribution des antitoxines diphtérique et tétanique parmi les diverses fractions protéidiques du —	1043
<i>Shigella</i> . Comparaison de la gélose au vert brillant et de la gélose S. S.	68
— Les tests de Wood pour le diagnostic rapide des —	197
<i>Sol</i> . Technique nouvelle pour l'étude des bactéries oxydant les hyposulfites dans le —	74
— Microbiologie du —. Une nouvelle technique de microscopie directe.	695
— Recherches sur les phénomènes d'ammonification dans le —	696
— Recherches sur la microflore aérobie de divers — d'A.O.F.	903
— Processus d'ammonification dans le —. II. Ammonification et humification des terrains sableux.	1118
— Etude du métabolisme carboné du — par la microscopie directe.	1121
<i>Spirochètes</i> . Survie de <i>Sp. persica</i> Dschunkowsky dans les organes réfrigérés ou putréfiés de cobayes infectés expérimentalement.	84
<i>Staphylocoques</i> . L'anatoxine staphylococcique purifiée. Résultats cliniques et sérologiques.	77
— Techniques d'isolement des — pathogènes. Identification des — entérotoxiques.	830
<i>Streptomycine</i> . Récupération de la — dans les urines.	609
— Sensibilité et accoutumance des germes à la —	929
— Titrage de la — dans le sang et le L. C. R.	1142
<i>Techniques</i> . Utilisation au laboratoire des lampes fluorescentes.	89
— Nouveau dispositif assurant l'homogénéisation des cultures étudiées au microbiophotomètre. Application à la bactériophagie.	495
— Technique simple pour l'observation <i>in vivo</i> des réactions vasomotrices cutanées.	912
<i>Toxines</i> . Adaptation d'un milieu à base de digestion papaïnique de viande pour la production régulière de la — staphylococcique avec la souche Wood.	809
— Destruction des — bactériennes par les protéases microbiennes.	829
— Voir <i>Sérum</i> . <i>Staphylocoques</i> . <i>Vibrion cholérique</i> .	
<i>Ultravirus</i> . Action négative, sur l'— de la mosaïque du tabac de la pénicilline et du prontosil.	294
— Action du diméthylbenzoylsulfamide sur l'— de la lymphogranulomatoase inguinale chez la souris.	693
— Contamination spontanée du lapin par l'— de la maladie de Bornu.	827
— Détermination du symptôme énation sur <i>Nicotiana tabacum</i> L. par inoculation précoce d'une souche banale de mosaïque du tabac.	1039
— Isolement à Paris d'une souche d'— de la leucopénie du chat.	1046

<i>Ultravirus</i> . Note sur le virus de Carré adsorbé sur hydroxyde d'aluminium et desséché. Vaccination du furet.	804
- Essais de vaccination du cobaye contre la pneumopathie à partir d'— formolé et phéniqué.	1145
— Recherches sur la peste des lapins.	1207
<i>Vibrion cholérique</i> . Absence de pouvoir antigénique de la substance hypothermisante de la toxine cholérique.	1139
<i>Vitamines</i> . Recherches chronaximétriques sur l'acide p-amino-benzoïque et les corps à action vitaminique H. Applications bactériologiques.	922

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

1947

Notices nécrologiques.

† Ph. LASSEUR.	98
† L. NATTAN-LARRIER.	98
† F. NITTI.	711
† H. PLOTZ.	584
† E. WOLLMAN.	488

AITOFF (M ^{me}). — Action antibiotique, non spécifique, de filtrats de quelques microbes pathogènes <i>in vitro</i>	275
ANDRÉ (P.). — Voir SAISSAC (R.).	
ANDREJEW (A.). — Pouvoir antibiotique de l'autolysat de l' <i>Actinomyces griseus</i> à l'égard du bacille de Koch.	483
— Voir BOQUET (A.).	
ANDRIEU, AVERSENQ, ENJALBERT et MONNIER. — Un procédé de stabilisation de l'antigène O pour la pratique du séro-diagnostic qualitatif de la fièvre typhoïde.	402
APPERT (J.). — Voir BRÉCHOT (P.).	
ATHANASIU (P.). — Voir LÉPINE (P.).	
AUDUREAU (A.). — Sur une substance glucidique responsable de l'agglutination de <i>Moraxella lwoffii</i> par les cations bi- et polyvalents.	690
AVERSENQ. — Voir ANDRIEU.	
BEERENS (H.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).	
— Voir SÉVIN (A.).	
BELIN (M.). — Contribution à l'étude de <i>Listeria monocytogenes</i>	99
BERTOYE (A.). — Voir SÉDALLIAN (P.).	
BOCAGE (A.), MERCIER (P.) et PILLET (J.). — L'anatoxine staphylococcique purifiée. Résultats cliniques et sérologiques.	77
BONÉT-MAURY (P.) et DEYSINE. — Action de la pénicilline sur le b. tuberculeux homogène d'Arloing-Courmont.	816
BONNEFOI (A.), GRABAR (J.) et LE MINOR (L.). — Vaccinothérapie et sérothérapie antigonococciques. I. Méthodes d'isolement et d'identification du gonocoque. Milieux de conservation.	286

- BONNEFOI (A.), LE MINOR (L.) et GRABAR (J.). — Le bacille de Danysz dans la classification des *Salmonella*. 195
- Voir PRÉVOT (A.-R.).
- Voir LE MINOR (L.).
- BOQUET (A.) et ANDREJEW (A.). — Sur la végétation du b. de Koch en profondeur. 928
- BOQUET (P.), LEHOULT (Y.) et GUICHARD (A.). — Technique simple pour l'observation *in vivo* des réactions vaso-motrices cutanées. 912
- BOURBON (M^{lle}). — Voir ROLAND (F.).
- BOURGAIN (M.). — Contribution à l'étude de la vitalité des spirochètes récurrents. Survivance de *Spirochaeta persica* Dschunkowsky 1912 en organes réfrigérés ou putréfiés de cobayes infectés expérimentalement. 84
- BOVET (D.). — Voir LEGROUX (R.).
- BOYER (F.). — Voir LAMENSANS (A.).
- Voir SANCHEZ (G.).
- Voir GRUMBACH (F.).
- BRÉCHOT (P.), APPERT (J.) et PLESSIS (M^{lle} A.). — Détermination des acides volatils par la méthode de Duclaux. Cas de l'acide valérianique. 391
- BRISOU (J.) et MAGROU (E.). — Les variétés de « coliformes » dans leurs rapports avec l'hygiène des aliments. 290
- — — — Sur la valeur diagnostique de l'agglutination Vi dans les infections typho-paratyphoïdiques. 292
- BRONGNIART (R.). — Voir BUTTIAUX (R.).
- BUTTIAUX (R.) et BRONGNIART (R.). — Techniques d'isolement des staphylocoques pathogènes. Identification des staphylocoques entérotoxiques. 330
- CARRAZ. — Voir SEIGNEURIN (R.).
- Voir SÉDALLIAN (P.).
- CECCALDI (J.), PASQUIER (P.), TRINQUIER (E.), PÉLISSIER (A.) et VARGUES (R.). — Présence en A. E. F. d'un virus rabique des rues d'origine équine naturellement renforcé. 509
- CHABBERT (Y.) et SUREAU (B.). — Microdosage clinique des antibiotiques. Adaptation à une méthode dérivée de la « slide cell » de la technique glucose-P.S.P. 1130
- — — — Titration de la streptomycine dans le sang et le liquide céphalo-rachidien. 1142
- CHALAUST (R.). — Voir POCHON (J.).
- CHALVIGNAC (M^{lle} M.-A.). — Voir POCHON (J.).
- CHAUCHEARD (P.), MAZOUÉ (H.) et LECOQ (R.). — Recherches chronométriques sur l'acide *p*-aminobenzoïque et les corps à action vitaminique H. Applications bactériologiques. 922
- CHAUSSINAND (R.). — Inoculation de la lèpre aux animaux. 677

- CHAUSSINAND (R.). — La transmission en série de la lèpre aux animaux n'est pas réalisable par le procédé d'Ota. 682
- Une nouvelle réaction d'allergie dans la tuberculose. 811
- Para-allergies bactériennes dans la tuberculose. 814
- CHENEVON (P.). — Voir MOREL (A.).
- COHEN (G.-N.) et RAYNAUD (M.). — Etude spectrographique du pigment de *Cl. corallinum*. 95
- COHEN (G.-N.). — Voir MACHEBOEUF (M.).
- Voir PRÉVOT (A.-R.).
- COLETSOS (P.-J.). — De certaines difficultés dans le diagnostic bactériologique des tuberculoses paucibacillaires. 188
- COTONI (L.). — Voir POLONOVSKI (I.).
- CROISSANT (O.). — Voir GIUNTINI (J.).
- Voir LÉPINE (P.).
- CUZIN (J.), QUIDET (P.) et SCHWARTZ (D.). — Détermination du symptôme énation sur *Nicotiana tabacum* L. par inoculation précoce d'une souche banale de mosaïque du tabac. 1039
- DELAUNAY (A.). — Voir LASFARGUES (E.).
- DENTICE DI ACCADIA (F.). — Production d'acétylméthylcarbinol et de 2-3-butylèneglycol par *B. cereus*. 1114
- DESAULLES (P.) et LAMY (R.). — Essais de vaccination du cobaye contre la pneumopathie à partir du virus formolé et phéniqué. 1145
- DESCOLA (M^{lle} P.). — Voir VIEUCHANGE (J.).
- DEYSINE (A.). — Voir BONÉT-MAURY (P.).
- DIGEON (M.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- ENJALBERT. — Voir ANDRIEU.
- ENSELME (J.). — Voir MOREL (A.).
- FAGUET (M.). — Nouveau dispositif assurant l'homogénéité des cultures étudiées au microbiophotomètre. Application à la bactériophagie. 495
- et NICOLLE (P.). — Inhibition de la lyse bactériophagique par la pénicilline. Levée de cette inhibition par la pénicillinase. 1150
- Voir NICOLLE (P.).
- FRILLEY (M.) et ROUYER (M.). — Radiobiologie quantique. Actions biologiques comparées des photons X et U. V. sur les tissus et les cultures bactériennes. 700
- GALLUT (J.) et GRABAR (P.). — Recherches immunochimiques sur le vibrión cholérique. V. Absence de pouvoir antigénique de la substance hypothermisante de la toxine cholérique. 1139
- GASTINEL (P.) et NÉVOT (A.). — Influence sur l'apparition de l'allergie cutanée chez le cobaye de la voie d'inoculation des b. tuberculeux. 485
- GIUNTINI (J.), LÉPINE (P.), NICOLLE (P.) et CROISSANT (O.). — Images

- électroniques de quelques bactériophages et détermination de leur taille. 579
- Voir LÉPINE (P.).
- GORET (P.) et YVORÉ (G.). — Note sur le virus de Carré adsorbé sur hydroxyde d'aluminium et desséché. Vaccination du furet. 804
- GRABAR (J.). — Voir BONNEFOI (A.).
- Voir LE MINOR (L.).
- GRABAR (P.). — Voir GALLUT (J.).
- GREHIER (M^{lle}). — Voir LAMENSANS (A.).
- GRUMBACH (F.), MOUSSET (H.) et BOYER (F.). — Sensibilité et accoutumance des germes à la streptomycine. 929
- GRUMBACH (F.). — Voir SANCHEZ (G.).
- GUELIN (A.). — Inactivation du bactériophage par les autolysats bactériens et par un polysaccharide d'origine non bactérienne. 503
- et LE BRIS (J.). — Indications fournies par le bactériophage sur l'état sanitaire des eaux. 508
- Inactivation du bactériophage par la dextrine. 1032
- KREGUER (A.) et LE BRIS (J.). — Un entérocoque antagoniste de *Cl. perfringens* type A. 1036
- Voir KREGUER (A.).
- GUICHARD (A.). — Voir BOQUET (P.).
- HIRSCH (A.). — Voir SOLOMIDÈS (I.).
- JACOTOT (H.). — Le gel d'alumine comme adjuvant du vaccin antirabique formolé. 1028
- JÉRAMEC (C.). — Voir LEGROUX (R.).
- JOSSE (M^{lle} J.). — Isolement de bactériophages spécifiques pour des streptocoques lactiques. 906
- JOSSERAND (A.). — Voir MOREL (A.).
- KRÉGUER (A.), GUELIN (A.) et LE BRIS (J.). — Isolement d'un bactériophage actif sur *Cl. perfringens* type A. 1038
- KRÉGUER (A.). — Voir GUELIN (A.).
- LAMENSANS (A.), BOYER (F.) et GREHIER (M^{lle}). — Récupération de la streptomycine dans les urines. 609
- LAMENSANS (A.). — Voir SANCHEZ (G.).
- LAPLANCHE (J.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- Voir PATOCKA (F.).
- LASFARGUES (E.) et DELAUNAY (A.). — Tréphones d'origine microbienne. 404
- — Etudes sur la cicatrisation. A propos des sérums cytotoxiques. Action d'un immun-surum (type Bogomoletz) sur la croissance des fibroblastes cultivés *in vitro*. 909
- LE BRIS (J.). — Voir GUELIN (A.).
- Voir KRÉGUER (A.).
- LECOQ (R.). — Voir CHAUCHARD (P.).

- LEGROUX (R.), BOVET (D.) et LEVADITI (J.-C.). — Présence d'histamine dans la chair d'un thon responsable d'une intoxication collective. 101
- JÉRAMEC (C.) et SECOND (L.). — Destruction des toxines bactériennes par les protéases microbiennes. 829
- LEHOULT (Y.). — Voir BOQUET (P.).
- LEMÉTAYER (P.). — Voir SANDOR (G.).
- LE MINOR (L.), BONNEFOI (A.) et GRABAR (J.). — Diagnostic biologique des infections à *Salmonella*. III. L'isolement des *Salmonella* par coproculture. Etude critique des méthodes modernes. 604
- Voir BONNEFOI (A.).
- LÉPINE (P.), VIALA (Ch.) et SAUTTER (V.). — Application de la pénicilline au diagnostic de la rage par inoculation intracérébrale. 82
- GIUNTINI (J.), CROISSANT (O.) et NICOLLE (P.). — Application de la méthode des ombres portées par métallisation à l'étude des bactériophages au microscope électronique. 582
- et PAVILANIS (V.). — Action du diméthylbenzoyl-sulfamide sur le virus de la lymphogranulomatose inguinale chez la souris. 693
- GIUNTINI (J.), CROISSANT (O.) et REINTÉ (L.). — Microscopie électronique du virus de la lymphogranulomatose inguinale. 822
- et ATHANASIU (P.). — Evolution des lésions histologiques et des anticorps rabicides au cours de l'incubation de la rage des rues. 824
- — Contamination spontanée du lapin par le virus de la maladie de Borna. 827
- Voir GIUNTINI (J.).
- LEVADITI (J.-C.). — Voir LEGROUX (R.).
- LURIA (S.-E.). — L'étude des mutations bactériennes à l'aide du bactériophage. 577
- LUTZ (A.). — Dénaturation du plasma par le formol et la chaleur. 87
- MACHEBOEUF (M.), PRÉVOT (A.-R.), RAYNAUD (M.) et COHEN (G.-N.). — Etude chromatographique du pigment de *Cl. corallinum*. 93
- MAGROU (E.). — Voir BRISOU (J.).
- MAGROU (J.). — Voir MANIGAULT (P.).
- MAILLET (J.). — Voir SOHIER (R.).
- MANIGAULT (P.), MAGROU (J.) et MARIAT (F.). — Utilisation au laboratoire des lampes fluorescentes. 89
- MANIL (P.). — Action négative, sur le virus de la mosaïque du tabac, de la pénicilline et du prontosil. 294
- MARIAT (F.). — Voir MANIGAULT (P.).
- MARK (M^{me}). — Voir SÉDALLIAN (P.).
- MAZOUÉ (H.). — Voir CHAUCHARD (P.).

- MERCIER (P.) et PILLET (J.). — Adaptation d'un milieu à base de digestion papaïnique de viande pour la production régulière de la toxine staphylococcique avec la souche Wood. 809
— Voir BOCAGE (A.).
- MONNIER (M.). — Voir ANDRIEU.
- MOREL (A.), JOSSE RAND (A.), ENSELME (J.) et CHENEVEON (P.). — Effet comparatif en milieu alcalin du fer bivalent et du fer trivalent sur l'activité d'un extrait phosphomono-estérasi-que provenant d'un épithélioma de l'utérus du rat (souche T 8 de Guérin). 688
- MORIN (E.) et TURCOTTE (H.). — Purification biologique de la lymphe vaccinale par la pénicilline. 591
- MOUSSET (H.). — Voir GRUMBACH (F.).
- NÉVOT (A.). — Voir GASTINEL (P.).
- NICOL. — Voir SANDOR (G.).
- NICOLLE (P.). — Empêchement de la bactériophagie par un anti-septique : phénomène de l'anneau de colonies intactes en milieu contaminé par le bactériophage. 705
— et FAGUET (M.). — La synergie lytique de la pénicilline et du bactériophage étudiée au microbiophotomètre. . 490
— Voir FAGUET (M.).
— Voir LÉPINE (P.).
- NISMAN (B.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- PAQUIER (P.). — Voir CECCALDI (J.).
- PATOCKA (F.) et LAPLANCHE (J.). — Etude des caractères biochi-miques de deux espèces de *Spherophorus* : *Sph. gulosus* et *Sph. mortiferus*. 1206
— et REYNES (V.). — Etude d'une nouvelle espèce anaérobie, robie, *Leptotrichia vaginalis* n. sp. 599
— Voir PRÉVOT (A.-R.).
- PAVILANIS (V.). — Isolement à Paris d'une souche du virus de la leucopénie infectieuse du chat. 1046
— Voir LÉPINE (P.).
- P'ELISSIER (A.). — Voir CECCALDI (J.).
- PEYRE (M.). — Voir PRÉVOT (A. R.).
- PILLET (J.). — Voir BOCAGE (A.).
— Voir MERCIER (P.).
- PLESSIS (A.). — Voir BRÉCHOT (P.).
- POCHON (J.) et TCHAN (Y.-T.). Recherches sur les phénomènes d'ammonification dans le sol. 696
— — — Recherches sur la microflore aérobie de divers sols d'A. O. F. 903
— — — CHALVIGNAC (M^{lle}) et CHALAUST (R.). — Recherches sur les processus d'ammonification dans le sol. II. Ammoni-fication et humification des terrains sableux. 1118

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

1241

- POLONOVSKI (J.) et COTONI (L.). — Lyse du pneumocoque par les savons cationiques. 1155
- POULAIN (P.). — Voir ROMAN (E.).
- PRÉVOT (A.-R.) et RAYNAUD (M.). — Recherches sur la chromogénèse de *Clostridium corallinum* P. et R. 65
- — Etude d'une variété de *Dialister pneumosintes* isolée d'une septicémie mortelle avec abcès du poumon et du cerveau. 67
- et BONNEFOI (A.). — Le Centre de collection de types microbiens. 280
- BEERENS (H.) et ZIMMÈS-CHAUVEROU. — Etude des caractères morphologiques, physiologiques et biochimiques de *Sphaerophorus varius*. 390
- RAYNAUD (M.) et DIGEON (M.). — Sur une nouvelle espèce anaérobie, *Ramibacterium pleuriticum*. 481
- et ZIMMÈS-CHAUVEROU (J.). — Etude d'une nouvelle espèce anaérobie de Côte-d'Ivoire, *Inflabilis mangenoti* n. sp. 602
- et LAPLANCHE (J.). — Etude d'une bactérie anaérobie nouvelle de Guinée Française, *Cillobacterium combesi* n. sp. 687
- COHEN (G.-N.) et NISMAN (B.). — Recherches sur les désaminases de *Cl. bifermentans* et de *Cl. sordellii*. 834
- et LAPLANCHE. — Influence des nitrates sur la production de gaz par *W. perfringens*. 836
- et PATOCKA (F.). — Etude d'une nouvelle espèce anaérobie, *Capsularis stabilis* n. sp. 838
- et SANSONNENS (R.). — Présence de *Cl. corallinum* P. et R. au Sénégal. 1044
- et PEYRE (M.). — Etude de *Fusiformis polymorphus* Knorr (Bergey). 1124
- et SAISSAC (R.). — Recherches sur la production des phénols par les bactéries anaérobies. 1125
- Voir MACHEBOEUF (M.).
- QUIDET (R.). — Voir CUZIN (J.).
- RAYNAUD (M.). — Au sujet de la substance toxique neurotrope du b. typhique (*Eberthella typhosa*) II. Etude du pouvoir antigénique. 191
- Voir PRÉVOST (A.-R.).
- Voir MACHEBOEUF (M.).
- Voir COHEN (G.-N.).
- REINIÉ (L.). — Voir LÉPINE (P.).
- RENKONEN (K. O.). — Remarques sur les anneaux de croissance autour des cristaux acides. 933
- REYNES (V.). — Etude d'une nouvelle espèce de *Neisseria* anaérobie isolée d'une vulvo-vaginite : *N. vulvo vaginitis* n. sp. . . 601
- Voir PATOCKA (F.).
- Voir VINZENT (R.).

- RINAUDO (E.). — Voir ROMAN (E.).
- ROLAND (F.). — Comparaison de la gélose au vert brillant (Kaufmann) et de la gélose S. S. 68
- Les tests de Wood pour le diagnostic rapide des *Shigella*. 197
- BOURBON (M^{lle}) et SZTUM (M^{me} S.). — Différenciation rapide des Entérobactériacées sans action sur le lactose. . . . 914
- ROMAN (E.), POULAIN (P.). et RINAUDO (E.). — Action du DDT et de l'hexachlorocyclohexane sur les bactéries des matières stercorales. 709
- ROTACH (F.). — Contribution à la classification sérologique des bacilles de la tuberculose aviaire. 71
- ROUX (A.). — Voir SEIGNEURIN (R.).
- ROUYER (M.). — Voir FRILLEY (M.).
- SAISSAC (R.) et ANDRÉ (P.). — Etude des caractères culturels et biochimiques de *Plectridium cadaveris*. 936
- Voir PRÉVOT (A.-R.).
- SANCHEZ (G.), BOYER (F.), GRUMBACH (F.) et LAMENSANS (A.). — Production de pénicilline par culture d'un *Penicillium chrysogenum* sur des milieux à base de lacto-sérum. . . 612
- SANDOR (G.) et SKROBISZ (C.). — Une méthode de fractionnement des sérums et classification des anticorps. 1041
- LEMÉTAYER (P.) et NICOL. — Distribution des antitoxines diphtérique et tétanique parmi les diverses fractions protéidiques du sérum. 1043
- SANSONNENS (R.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).
- SAUTTER (V.). — Voir LÉPINE (P.).
- SCHAEFER (W.). — Recherches sur les proportions optima d'antigène et d'anticorps dans la réaction de fixation du complément. 919
- Identification sérologique des b. tuberculeux du type bovin. 1157
- SCHWARTZ (D.). — Voir CUZIN (J.).
- SECOND (L.). — Voir LEGROUX (R.).
- SÉDALLIAN (P.) et CARRAZ. — Homogénéisation des crachats et des exsudats pathologiques par la digestion papaïnique en vue de la recherche du b. de Koch. 398
- BERTOYE (A.) et MARK (M^{me}). — Sur le cycle d'apparition des b. typho-paratyphiques dans les selles au cours de la phase aiguë de la dothiéntérie. 399
- SEGRÉTAIN (G.). — Sur un *Trichophyton rubrum* d'origine africaine. 395
- Etude de la maladie expérimentale d'un lapin provoquée par un *Candida albicans*, agent probable d'une mycose pulmonaire. 674
- SEIGNEURIN (R.). — Evolution de l'activité diastasique des filtrats de certaines cultures dans les heures qui suivent leur ensemencement. 79

SEIGNEURIN (R.), CARRAZ, ROUX (A.) et SYNDICO (S.). — De l'action bactériostatique <i>in vitro</i> des extraits de levure de bière et de bactéries du vinaigre.	81
— et ROUX (A.). — Substances antibiotiques élaborées par certains champignons supérieurs.	595
SEVIN (A.), BEERENS (H.) et SPY (C.). — Action <i>in vitro</i> de la tyrothricine sur quelques bactéries anaérobies.	926
SKROBISZ (C.). — Voir SANDOR (G.).	
SOBIER (R.). — Sur une nouvelle <i>Salmonella coli</i> (antigène O XVII de Kirkee) et sur les conditions de son isolement.	1030
— et MAILLET (J.). — Technique simple et rapide de diagnostic de la diphtérie par culture.	586
SOHRAB (H.). — Utilisation du placenta en microbiologie. I. Milieu de culture. II. Antigène pour Bordet-Wassermann.	916
— Modification de la composition du milieu de culture pour <i>Penicillium notatum</i>	1116
SOLOMIDES (J.) et HIRSCH (A.). — Sur le pouvoir bactériostatique pour le Staphylocoque doré des acides gras de l'huile de foie de morue et de leurs savons.	819
— — Etude du pouvoir bactériostatique ou bactéricide des savons des acides gras de l'huile de foie de morue pour le B. K., le streptocoque, le pneumocoque et quelques autres microbes.	904
SPY (C.). — Voir SEVIN (A.).	
SUREAU (B.). — Voir CHABBERT (Y.).	
SYNDICO (S.). — Voir SEIGNEURIN (R.).	
TCHAN (Y. T.). — Technique nouvelle pour l'étude des bactéries oxydant les hyposulfites dans le sol.	74
— Microbiologie du sol ; une nouvelle technique de microscopie directe.	695
— Etude du métabolisme carboné du sol par la microscopie directe.	1121
— Voir POCHON (J.).	
TISON (F.). — Comparaison des méthodes d'inoculation aux cobayes pour la recherche du B. K. dans les crachats. Supériorité du produit non modifié chez le cobaye traité par les sulfamides.	186
— Culture du B. K. à partir des crachats non modifiés en présence de pénicilline.	407
— Persistance des caractères morphologiques et biologiques des B. K. dans les produits expédiés au laboratoire.	684
TRINQUIER (E.). — Voir CECCALDI (J.).	
TURCOTTE (H.). — Voir MORIN (E.).	
VARGUES (R.). — Voir CECCALDI (J.).	
VIALA (Ch.). — Voir LÉPINE (P.).	

V'EUCHANGE (J.). — Caractères anatomo-pathologiques de la poliomyélite expérimentale de la souris blanche (souche Lansing).	1133
— et DESCOLA (M ^{lle} P.). — Sur la réceptivité du rat du coton (<i>Sigmodon hispidus hispidus</i>) au virus poliomyélitique (souche Lansing).	1135
— et DESCOLA (M ^{lle} P.). — Note complémentaire sur la réceptivité du singe callitriche (<i>Aethiops sabaeus</i>) à la souche Lansing de virus poliomyélitique entretenue sur la souris.	1137
VINZENT (R.) et REYNES (V.). — Etude d'un nouvel anaérobie, <i>Ramibacterium dentium</i>	594
WANG. — Recherches sur le virus de la peste des lapins.	1207
WELSCH (M.). — A propos de « centimètre cube ou millilitre ».	598
YVORÉ (G.). — Voir GORET (P.).	
ZIMMÈS-CHAUVEROU (J.). — Voir PRÉVOT (A.-R.).	

Le Gérant : G. MASSON.